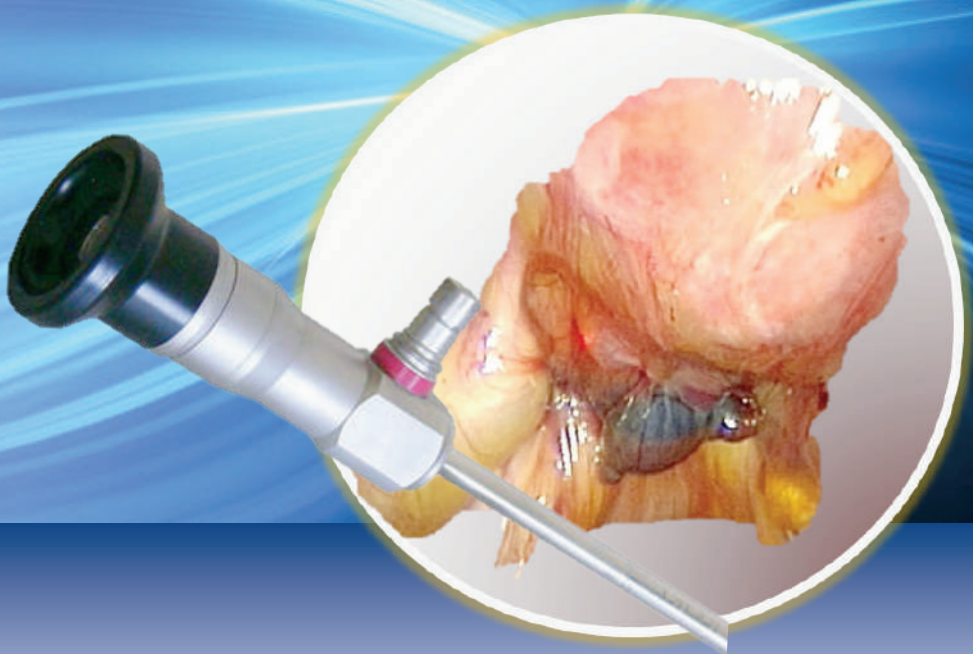




*Hendy Hendarto*

# ENDOMETRIOSIS

Dari aspek teori sampai penanganan klinis



# ENDOMETRIOSIS

Dari aspek teori sampai penanganan klinis

Pasal 72 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 29 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).

***Dr. H. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K)***

# **ENDOMETRIOSIS**

Dari aspek teori sampai penanganan klinis



Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR  
**Airlangga University Press**



© 2015 Airlangga University Press  
AUP 600/14.570/05.15 (0.255)

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis  
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun,  
baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2015

**Penerbit:**

Airlangga University Press (AUP)  
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248  
E-mail: aup.unair@gmail.com

**Dicetak oleh:**

Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)  
(PNB 036/07.15/AUP-B2E)

**Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)**

**Hendy Hendarto.** *Haji*

Endometriosis dari aspek teori sampai penanganan  
klinik / H. Hendy Hendarto. -- Surabaya: Airlangga  
University Press (AUP), 2015.  
xiv, 96 hlm.; 15,8 x 23 cm.

Bibliografi : hlm 87-91  
Indeks.  
ISBN 978-602-0820-04-0

1. Endometriosis I. Judul

**618.1**

15 16 17 18 19 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Anggota IKAPI: 001/JTI/95

Anggota APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

# PRAKATA

*Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Agar dapat menyelesaikan suatu masalah, diperlukan kemampuan untuk memahami masalah tersebut. Memahami masalah berarti mengetahui dengan benar kenapa masalah tersebut terjadi, apa penyebab dan bagaimana cara praktis mengatasi serta bagaimanaantisipasi agar masalah tidak berulang. Endometriosis merupakan masalah kesehatan di bidang ginekologi yang cukup sulit diatasi. Perempuan usia reproduksi paling sering terkena dengan keluhan nyeri dan infertilitas. Walaupun jarang menyebabkan kematian namun bila endometriosis tidak ditangani dengan benar akan menyebabkan penurunan kualitas hidup karena keluhan yang berlarut.

Patogenesis endometriosis belum terungkap jelas sehingga pengobatan lebih ditujukan kepada keluhan, bukan kepada penyebab penyakit. Keadaan tersebut menyebabkan endometriosis sulit sembuh, bahkan menimbulkan kontroversi pada diagnosis, terapi dan hasil penanganan. Berbekal lebih dari sepuluh tahun pengabdian melayani masyarakat disertai melakukan pengamatan, penelitian, dan pendidikan di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo Surabaya, penulis mencoba mendokumentasikan dalam sebuah buku. Buku ini berisi pemahaman, pengalaman, dan pemikiran penulis dan beberapa nara sumber lain tentang endometriosis dari aspek teori sampai penanganan klinis. Buku endometriosis ini ditujukan kepada sejawat dokter, spesialis/subspesialis Obstetri-Ginekologi, praktisi kesehatan dan kepada siapa pun yang tertarik agar mampu mengetahui dan memahami penyakit endometriosis serta cara penanganannya.

Tentu buku ini jauh dari sempurna. Saran, koreksi dan kritik membangun sangat diperlukan untuk penyempurnaan. Saya berharap buku ini dapat membuka wawasan pembaca untuk mengenal dan menyelesaikan masalah di masyarakat akibat penyakit endometriosis.

Surabaya, 6 Januari 2015

**Hendy Hendarito**



# DAFTAR ISI

Prakata .....	v
Daftar Isi .....	vii
Daftar Gambar .....	ix
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Singkatan .....	xiii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>BAB 2 DEFINISI DAN PENGERTIAN.....</b>	<b>5</b>
<b>BAB 3 PREVALENSI ENDOMETRIOSIS.....</b>	<b>7</b>
<b>BAB 4 PATOGENESIS .....</b>	<b>9</b>
Teori Aliran Balik Darah Haid (Retrograde Menstruation) .	9
Teori Metaplasia .....	11
Teori Hormon.....	12
Teori Inflamasi dan Stres Oksidatif .....	16
Teori Defek Sistem Imun.....	17
Teori Genetik.....	19
Teori Stem Cell.....	20
<b>BAB 5 GEJALA KLINIS.....</b>	<b>23</b>
<b>BAB 6 HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN NYERI</b>	<b>25</b>
<b>BAB 7 HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN</b>	
<b>INFERTILITAS .....</b>	<b>29</b>
Perlekatan Organ Panggul .....	29
Gangguan Folikulogenesis dan Fungsi Oosit .....	30
Gangguan Fungsi Sperma .....	31
Penurunan Kualitas Embrio.....	32
Gangguan Reseptivitas Endometrium .....	32
<b>BAB 8 PEMERIKSAAN DAN DIAGNOSIS</b>	
<b>ENDOMETRIOSIS .....</b>	<b>35</b>
Anamnesis .....	36
Pemeriksaan Fisik dan Ginekologi .....	37
Laparoskopi untuk Diagnosis Endometriosis .....	38
USG Transvagina untuk Diagnosis Kista Endometriosis .....	40



Penggunaan Magnetic Resonance Imaging (MRI).....	41
Penggunaan penanda tumor CA-125. ....	42
<b>BAB 9 KLASIFIKASI ENDOMETRIOSIS .....</b>	<b>43</b>
<b>BAB 10 PENANGANAN NYERI ENDOMETRIOSIS.....</b>	<b>47</b>
Terapi Medis untuk Nyeri Endometriosis .....	48
Pil Kontrasepsi Kombinasi .....	49
Progestogen.....	49
Danazol .....	50
Analog GnRH .....	51
Aromatase Inhibitor .....	53
Analgetika .....	54
Terapi Empiris untuk Nyeri Endometriosis.....	54
Terapi Bedah untuk Nyeri Endometriosis .....	55
Perbedaan Teknik Ablasi dan Eksisi.....	57
Terapi Bedah pada Kista Endometriosis .....	58
Terapi Bedah pada Deep Infiltrating Endometriosis (DIE) .....	60
Interupsi Lintasan Saraf Panggul pada Nyeri Endometriosis.....	61
Terapi Hormon Pra dan Pascabedah pada Endometriosis.	63
<b>BAB 11 PENANGANAN INFERTILITAS KARENA ENDOMETRIOSIS .....</b>	<b>67</b>
Expectant Management .....	67
Terapi Medis pada Infertilitas karena Endometriosis.....	68
Terapi Bedah pada Infertilitas karena Endometriosis.....	69
Terapi Kombinasi pada Infertilitas karena Endometriosis...	71
<b>BAB 12 TERAPI MEDIS REPRODUKSI BERBANTU PADA INFERTILITAS KARENA ENDOMETRIOSIS.....</b>	<b>73</b>
Inseminasi Intra Uteri .....	74
Fertilisasi In Vitro pada Infertilitas karena Endometriosis...	76
<b>BAB 13 ALGORITMA PENANGANAN ENDOMETRIOSIS ..</b>	<b>81</b>
Daftar Pustaka .....	87
Indeks .....	93

# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 3.1</b>	Prevalensi endometriosis pada beberapa kelompok perempuan yang telah dipublikasi. ....	8
<b>Gambar 4.1</b>	Teori aliran balik darah haid ( <i>retrograde menstruation</i> )	10
<b>Gambar 4.2</b>	Teori metaplasia .....	12
<b>Gambar 4.3</b>	Teori Hormon .....	13
<b>Gambar 4.4</b>	Teori hormon resistensi progesteron .....	15
<b>Gambar 4.5</b>	Teori inflamasi .....	17
<b>Gambar 4.6</b>	Teori defek sistem imun. ....	18
<b>Gambar 4.7</b>	Teori <i>stem cell</i> .....	20
<b>Gambar 6.1</b>	Mekanisme nyeri pada endometriosis .....	26
<b>Gambar 7.1</b>	Mekanisme gangguan folikulogenesis pada endometriosis .....	31
<b>Gambar 7.2</b>	Mekanisme infertilitas pada endometriosis .....	33
<b>Gambar 8.1</b>	Lesi endometriosis di peritoneum, uterus dan ovarium.....	39
<b>Gambar 8.2</b>	Kista endometriosis .....	40
<b>Gambar 8.3</b>	Kista endometriosis dengan pemeriksaan MRI .....	41
<b>Gambar 9.1</b>	Klasifikasi endometriosis menurut revisi AFS/ASRM 1996 .....	45
<b>Gambar 10.1</b>	Mekanisme kerja terapi medis endometriosis.....	48
<b>Gambar 10.2</b>	Beda kerja agonis dan antagonis GnRH .....	51
<b>Gambar 10.3</b>	Teknik pembedahan untuk mengatasi nyeri endometriosis .....	56
<b>Gambar 10.4</b>	Perbedaan teknik ablasi dan eksisi .....	57
<b>Gambar 10.5</b>	Tindakan bedah laparoskopi pada kista endometriosis .....	59
<b>Gambar 10.6</b>	Lokasi LUNA dan PSN .....	62
<b>Gambar 12.1</b>	Inseminasi intrauteri .....	76
<b>Gambar 12.2</b>	Enam langkah dasar fertilisasi <i>in vitro</i> .....	77
<b>Gambar 13.1</b>	Algoritma penanganan nyeri karena endometriosis pada penderita yang belum menikah/usia remaja.....	84

<b>Gambar 13.2</b>	Algoritma penanganan nyeri karena endometriosis pada penderita yang sudah menikah/belum ingin punya anak dan usia perimenopause .....	85
<b>Gambar 13.3</b>	Algoritma penanganan infertilitas karena endometriosis.....	86

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4.1</b>	Teori patogenesis dan mekanisme endometriosis .....	21
<b>Tabel 5.1</b>	Keluhan endometriosis .....	23
<b>Tabel 8.1</b>	Gradasi rekomendasi dan bukti pendukung .....	36
<b>Tabel 9.1</b>	Stadium dan skor klasifikasi endometriosis.....	44
<b>Tabel 12.1</b>	Indikasi inseminasi intrauteri .....	74
<b>Tabel 12.2</b>	Medikasi untuk stimulasi ovarium pada fertilisasi <i>in vitro</i> .....	77



# DAFTAR SINGKATAN

AFC	: Antral Follicle Count
AFS	: American Fertility Society
AI	: Aromatase Inhibitor
AMH	: Anti Mullerian Hormone
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
CA-125	: Cancer Antigen-125
CI	: Confidence Interval
CO <sub>2</sub>	: Carbon dioxide
COX-2	: Cyclooxygenase-2
Co-Act	: Coactivator
DIE	: Deep Infiltrating Endometriosis
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
E1	: Estron
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embriology
FIV	: Fertilisasi in vitro
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GDF-9	: Growth Differentiation Factor-9
GDG	: Guideline Development Groups
GPP	: Good Practice Point
hCG	: human Chorionic Gonadotropin
HIFERI	: Himpunan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
hMG	: human Menopausal Gonadotropin
17 $\beta$ -HSD	: 17 $\beta$ hidroksisteroid dehidrogenase
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
ICSI	: Intracytoplasmic Sperm Injection
IUI	: Inseminasi Intra Uteri
IL	: Interleukin
KIE	: Komunikasi Informasi Edukasi
KS	: Klomifen Sitrat
LFA	: Lymphocyte Function-associated Antigen
LH	: Luteinizing Hormone

LNG-IUS	: Levonorgestrel-releasing Intrauterine System
LUNA	: Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation
MAR	: Medically Assisted Reproduction
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein-1
MIF	: Macrophage Migration Inhibitory Factor
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MPA	: Medroksi Progesterone Asetat
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NGF	: Nerve Growth Factor
NK	: Natural Killer
NNT	: Number Needed to Treat
NSAID	: Non Steroid Anti Inflammation Drug
OPU	: Ovum pick-up
OR	: Odds Ratio
PGE-2	: Prostaglandin-E2
PKK	: Pil Kontrasepsi Kombinasi
2Pn	: 2 Pronuclei
PSN	: Presacral Neurectomy
RANTES	: Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted
RCOG	: Royal College Obstetric Gynecology
RCT	: Randomized Clinical Trial
RE	: Reseptor Estrogen
RNA	: Ribonucleic Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
RP	: Reseptor Progesteron
RR	: Relative Risk
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TAH-BSO	: Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salping-ooforektomi
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TRB	: Teknologi Reproduksi Berbantu
USG	: Ultrasonography
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

# 1

## Pendahuluan

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi tulisan buku ini pembaca diharapkan mengenal dan memahami berbagai aspek penyakit endometriosis dari teori patogenesis sampai gejala klinis, diagnosis, dan penanganan klinis.*

Nyeri dan infertilitas adalah dua gejala klinis yang menjadi keluhan utama penderita endometriosis. Kedua keluhan tersebut saling terkait dan bila tidak ditangani dengan baik akan sangat merugikan penderita. Apabila dihubungkan dengan gangguan organ reproduksi perempuan, sejauh ini masih banyak yang belum terungkap pada kedua keluhan tersebut. Endometriosis merupakan penyakit ginekologi yang memberikan keluhan nyeri dan infertilitas, sering dijumpai pada perempuan usia reproduksi, sulit disembuhkan dan pada gilirannya nanti dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup (1,2). Berdasarkan pengamatan penulis di Klinik Fertilitas Graha Amerta bila keluhan nyeri dan infertilitas muncul bersama akan menyebabkan penanganan endometriosis menjadi lebih sulit karena target pengobatan yang berbeda. Pengobatan nyeri yang adekuat akan menekan fertilitas penderita sehingga prioritas terapi menjadi bermasalah.

Dampak penyakit endometriosis tidak hanya menyebabkan masalah di bidang kesehatan saja, tetapi juga menimbulkan beban berat di sisi sosio-ekonomi masyarakat. Telah dihitung beban ekonomi akibat penatalaksanaan endometriosis di Eropa berkisar 0,8 juta hingga 12,5 miliar euro per tahun, menyamai biaya akibat penyakit kronis diabetes melitus. Data studi *endo-*



cost menyebutkan biaya akibat endometriosis setiap penderita per tahun adalah 9,579 euro dengan perincian rerata 6,298 euro untuk produktivitas kerja yang hilang dan 3,113 euro untuk biaya perawatan langsung, berarti biaya produktivitas kerja yang hilang akibat keluhan endometriosis dua kali biaya perawatan (3).

Dampak ekonomi yang berat tersebut diduga salah satu disebabkan karena penatalaksanaan yang belum efektif efisien, yaitu lebih pada pengobatan mengatasi gejala klinis tanpa terapi khusus pada penyebab endometriosis. Keadaan merugikan di atas disebabkan patogenesis endometriosis belum jelas terungkap, banyak teori telah disampaikan tetapi belum ada satupun penyebab pasti disepakati. Penegakan diagnosis endometriosis menjadi sulit, perlu waktu lama dan dibutuhkan konfirmasi dengan cara diagnosis lain. Kepastian diagnosis melalui beberapa tahap, mulai cara sederhana dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik sampai dengan penggunaan metode canggih dengan biaya tinggi, berupa pemeriksaan laboratorium *bio marker*, teknik pencitraan dan akhirnya tindakan bedah laparoskopi dengan atau tanpa disertai biopsi konfirmasi histopatologi. Saat melakukan diagnosis dengan laparoskopi harus ditentukan tingkat keparahan atau gradasi endometriosis memakai sistem kualifikasi *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) yang ternyata hasilnya tidak konsisten. Gradasi endometriosis berat tetapi ternyata tidak sesuai dengan gejala klinis, yaitu hanya keluhan nyeri ringan. Keadaan tersebut membuat pengobatan tidak efisien, keluhan nyeri mungkin bisa diatasi tetapi penyakit endometriosis tetap tidak sembuh dan timbul kekambuhan.

Pada perjalanannya penyakit endometriosis banyak memberikan masalah dan kerugian tidak hanya bagi penderita, namun juga bagi dokter atau tenaga medis yang menangani. Telah banyak ahli menulis buku tentang endometriosis berdasarkan teori dan pengalaman, namun masih banyak petugas kesehatan kebingungan mengaplikasikan. Berbagai penelitian dasar dan terapan dibidang endometriosis dilakukan sekaligus dipublikasi namun seakan menambah daftar panjang masalah yang muncul sehingga diangkat sebagai **masalah pada buku ini yaitu sampai sejauh ini keterkaitan patogenesis yang belum terungkap dengan gejala klinis dan penanganan endometriosis yang belum optimal menimbulkan kontroversi.**

Oleh karena itu, pada buku ini dibahas tentang berbagai aspek endometriosis baik dari segi keterkaitan teori patogenesis sampai klinis praktis, diagnosis dan panduan penatalaksanaan endometriosis, dengan

harapan para pembaca mampu memahami dan mengatasi masalah dan meminimalkan kontroversi endometriosis.

Materi bahasan pada buku ini tidak mencakup adenomiosis, suatu penyakit yang mirip dengan endometriosis, ditandai dengan adanya infiltrasi jaringan endometrium ke miometrium.



## 2

### Definisi dan Pengertian

#### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 2 pembaca diharapkan memahami dan dapat mengungkapkan batasan dan mampu memberi makna serta penjelasan tentang endometriosis.*

Secara klasik pada awal definisi endometriosis adalah terdapat jaringan endometrium, baik kelenjar maupun stroma, di luar uterus. Pada dekade berikutnya endometriosis digambarkan sebagai penyakit yang menyebabkan nyeri dan membutuhkan tindakan operasi. Introduksi alat endoskopi pada tahun 1960 membawa perubahan gambaran endometriosis dan kemudian dikenal lesi endometriosis *black-puckered* yang banyak didapatkan pada perempuan dengan keluhan nyeri dan/infertilitas. Di tahun 1980 istilah *non-pigmented* atau *subtle endometriosis* diperkenalkan, yaitu lesi endometriosis kecil, superfisial, tanpa warna hitam hemosiderin, tidak dikelilingi sklerosis tetapi aktif, misal *white vesicle*, *flame like lesion* dan selanjutnya dikenal istilah endometriosis mikroskopis. Tahun 1990 perhatian mulai tertuju pada *Deep Infiltrating Endometriosis* yaitu lesi endometriosis yang infiltrasi masuk dalam di bawah peritoneum dan tidak selalu ditemukan dengan laparoskopi. Perubahan macam gambaran lesi dan definisi endometriosis tersebut di atas berkontribusi terjadi bias literatur (4,5). Definisi akhir yang saat ini disepakati adalah definisi menurut *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE), yaitu terdapat jaringan mirip endometrium berada di luar kavum uteri yang menginduksi reaksi inflamasi kronis (1,3).

Pada definisi disebutkan bahwa didapatkan jaringan endometrium berlokasi ektopik, di luar kavum uteri, lesi endometriosis tersebut dapat ditemukan di beberapa tempat, yaitu peritoneum panggul, ovarium, dinding uterus, kavum douglasi, septum rektovagina, ureter, vesica urinaria, bahkan ditemukan lokasi jauh walaupun jarang didapat misalnya usus, apendik, perikardium, pleura, dan sebagainya. Endometriosis disebut sebagai *estrogen dependent disease* karena tumbuh dan perkembangan jaringan endometrium ektopik tersebut membutuhkan stimulasi hormon estrogen (3).

Disebutkan pula terjadi reaksi inflamasi pada penderita endometriosis yaitu, terbukti banyak ditemukan makrofag aktif dan peningkatan jumlah sitokin proinflamasi di zalir peritoneum perempuan dengan endometriosis dibandingkan dengan perempuan tanpa endometriosis. Beberapa sitokin, molekul adesi dan faktor solubel yang meningkat, yaitu: Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, dan RANTES serta didapatkan penumpukan *Iron* di rongga panggul yang semua tersebut menjadi lingkungan mikro yang ideal untuk pertumbuhan endometriosis (5,6,7). Penelitian penulis dan kawan-kawan di Klinik Fertilitas Graha Amarta dengan menggunakan tindakan laparoskopi menunjukkan bahwa bertambah berat stadium endometriosis bertambah tinggi reaksi inflamasi, ditandai dengan konsentrasi TNF- $\alpha$  di zalir peritoneum penderita endometriosis stadium berat lebih tinggi dari pada stadium ringan dan kontrol bukan endometriosis. Peningkatan TNF- $\alpha$  akan memicu peningkatan proses aromatisasi estrogen di lesi endometriosis sehingga penyakit endometrosis semakin berkembang (8,9).

# 3

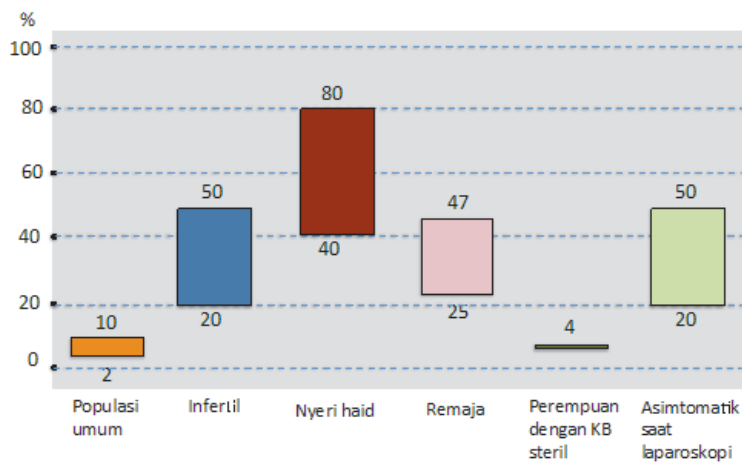
## Prevalensi Endometriosis

### Tujuan :

*Setelah membaca materi Bab 3 pembaca diharapkan memahami seberapa sering penyakit endometriosis terjadi pada sekelompok orang serta berbagai aspek penyebaran di masyarakat.*

Secara pasti angka kejadian endometriosis sulit diketahui, namun diduga berkisar antara 2–10% pada populasi perempuan umum (3). Penentuan secara kuantitas kejadian endometriosis sulit, hal ini disebabkan beberapa faktor, yaitu didapatkan endometriosis yang asimtomatis, modalitas pencitraan (*imaging*) mempunyai sensitivitas rendah dan diagnostik pasti dilakukan memakai tindakan pembedahan laparoskopi (4). Telah dilaporkan angka kejadian endometriosis per tahun berdasarkan penggunaan tindakan pembedahan, yaitu 1,6 kasus per 1000 perempuan usia 15–49 tahun. Kejadian endometriosis pada perempuan dengan keluhan dismenorea (nyeri haid) adalah 40–80%, sedangkan pada perempuan dengan infertilitas sekitar 20–50% (4). Data di Klinik Fertilitas Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya tahun 1987 sampai 1991 melalui tindakan laparoskopi diagnostik didapatkan data bahwa infertilitas disertai endometriosis berkisar 23,8% dan pada tahun 1992 sampai 1993 meningkat menjadi 37,2%, terakhir pada tahun 2002 berkisar 50% (6). Speroff menyebutkan prevalensi endometriosis tanpa gejala diperkirakan sebesar 4% didapat pada perempuan yang menjalani sterilisasi elektif, sedangkan data yang lain menyatakan berkisar 2–50% terjadi pada perempuan asimtomatis didapatkan saat pemeriksaan laparoskopi, tergantung pada kriteria diagnosis yang dipakai dan populasi

yang dipelajari. Pada remaja ditemukan berkisar 25–47% dengan keluhan nyeri panggul (4,7).



**Gambar 3.1** Prevalensi endometriosis pada beberapa kelompok perempuan yang telah dipublikasi.

# 4

## Patogenesis

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 4 pembaca diharapkan mengenal dan memahami berbagai aspek mekanisme patologi endometriosis serta beberapa teori yang dikembangkan untuk memahami bagaimana endometriosis terjadi.*

Gambaran tentang penyakit endometriosis telah diketahui sejak lama, yaitu tahun 1690 oleh sarjana Jerman bernama Daniel Shroen. Sejak saat itu sampai sekarang telah didapatkan banyak teori yang menerangkan, namun sebegitu jauh penyebab pasti endometriosis masih belum diketahui (4). Di bawah ini akan dijelaskan berbagai faktor yang menerangkan patogenesis endometriosis di antaranya berupa faktor predisposisi pada perkembangan endometriosis, interkoneksi antara mekanisme patologi saat inisiasi dan propagasi lesi endometriosis di tempat yang berbeda.

### **TEORI ALIRAN BALIK DARAH HAID (RETROGRADE MENSTRUATION)**

Dari berbagai teori yang ada teori aliran balik darah haid termasuk teori paling tua menerangkan etiologi endometriosis. Pada teori tersebut digambarkan bahwa terdapat aliran balik darah haid yang berisi jaringan endometrium melalui saluran tuba falopii kemudian tumpah keluar dan melakukan implantasi di rongga peritoneum. Teori yang dikembangkan oleh Sampson pada tahun 1927 ini telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan laparoskopi yang memang terbukti bahwa terdapat aliran balik darah haid

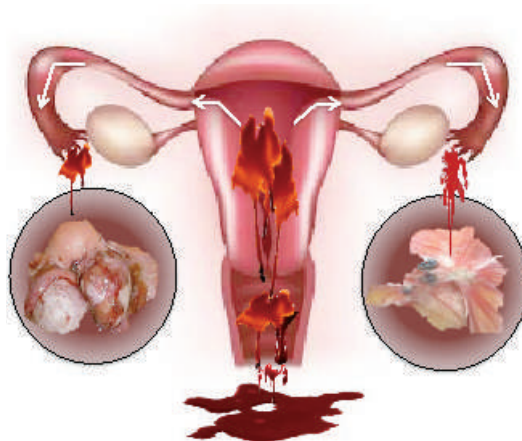


pada sebagian besar perempuan. Beberapa bukti mendukung teori Sampson, yaitu meningkatnya kejadian endometriosis pada perempuan dengan anomali duktus Mulleri berupa obstruksi pada kanalis serviks sehingga darah haid tidak bisa keluar secara normal di uterus. Berdasarkan teori ini endometriosis merupakan konsekuensi dari aliran balik darah haid melalui saluran telur yang berlanjut dengan implantasi dan tumbuh di peritoneum dan ovarium (7,10,11,12).

Dengan memakai dasar teori aliran balik darah haid telah dilakukan beberapa pembuktian dengan penelitian pada hewan coba. Lesi endometriosis dapat diinduksi dengan cara inokulasi produk darah haid otologus di rongga peritoneum hewan babon dan macaca, dengan keberhasilan tumbuh menjadi endometriosis dengan sekali inokulasi mencapai 47% (12). Kuswojo, penulis dan kawan-kawan melakukan penelitian menginjeksikan kerokan endometrium yang berasal dari uterus perempuan pasca operasi histerektomi ke dalam rongga perut hewan coba mencit didapatkan hasil pertumbuhan lesi endometriosis dengan tingkat keberhasilan sebesar 87,5% (13).

Beberapa bukti pendukung teori John Sampson di atas adalah sebagai berikut.

- Pada pemeriksaan laparoskopi saat haid terlihat aliran darah keluar dari fimbria.
- Endometriosis tampak di ovarium, kavum douglasi, ligamentum sakrouterinum, dinding belakang uterus dan ligamentum latum.



**Gambar 4.1** Teori aliran balik darah haid (*retrograde menstruation*) melalui tuba falopii (Teori Sampson)

- Angka kejadian endometriosis meningkat pada perempuan yang mengalami hambatan aliran darah haid melalui vagina.

Walaupun secara umum 76–90% perempuan mengalami aliran balik darah haid, namun ternyata tidak semuanya menjadi endometriosis, hanya sekitar 10% saja. Beberapa data menyimpulkan bahwa penyimpangan respons imun yang tidak lazim di lingkungan zahir peritonum berperan besar pada patogenesis endometriosis serta hubungan endometriosis dengan infertilitas (7,10,12).

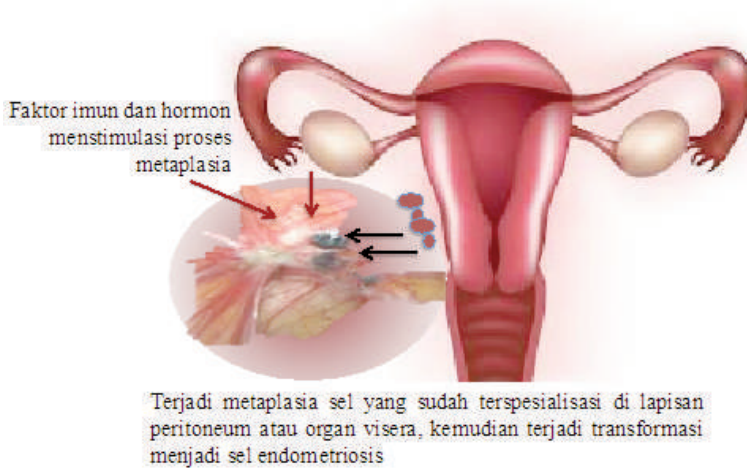
Disebutkan juga bahwa disfungsi uterus mempunyai peran krusial pada kejadian endometriosis. Pada komponen darah haid ditemukan fragmen lapisan basal endometrium, selanjutnya fragmen tersebut melakukan dislokasi transtuba karena adanya dispermistatik tuba hingga terbentuk endometriosis peritoneum (14).

Berdasarkan data yang ada sampai saat ini teori aliran balik darah haid merupakan teori yang paling banyak dianut, walaupun demikian masih terdapat beberapa hal yang tidak dapat diterangkan dengan teori ini, yaitu misal kejadian endometriosis pada anak perempuan yang masih belum haid, kejadian pada bayi dan pria.

## TEORI METAPLASIA

Teori ini menyatakan bahwa endometriosis berasal dari sel ekstra uteri yang secara abnormal melakukan transdiferensiasi atau transformasi menjadi sel endometriosis (12). Teori metaplasia *celomic* mempostulasikan bahwa endometriosis berasal dari metaplasia sel-sel yang sudah terspesialisasi di lapisan mesotel di peritoneum dan organ visera abdomen. Diduga hormon dan faktor imunologi yang berperan menstimuli sel-sel peritoneum tersebut menjadi sel mirip endometrium (12,15).

Teori metaplasia *coelomic* ini dapat menerangkan kejadian endometriosis pada remaja putri prepubertas yang belum mendapat haid. Ternyata endometriosis juga ditemukan pada fetus perempuan, keadaan ini diduga merupakan hasil defek embriogenesis. Berdasarkan teori ini sel embrionik residu dari duktus Wolf dan Mulleri tetap persisten dan karena pengaruh hormon estrogen menjadi berkembang menjadi endometriosis (15). Teori metaplasia *coelomic* ini dapat menerangkan kejadian endometriosis pada remaja bahkan selanjutnya berkembang menjadi endometriosis stadium berat dan progresif.



**Gambar 4.2** Teori metaplasia pada patogenesis endometriosis

Faktor biokimia dan imunologi endogen berperan menginduksi sel-sel *undifferentiated* berdiferensiasi menjadi sel mirip endometrium di lokasi ektopik. Gambaran diatas didukung oleh studi *Hormone-dependent transformation* dari sel peritoneum menjadi *Mullerian-type cells* (12).

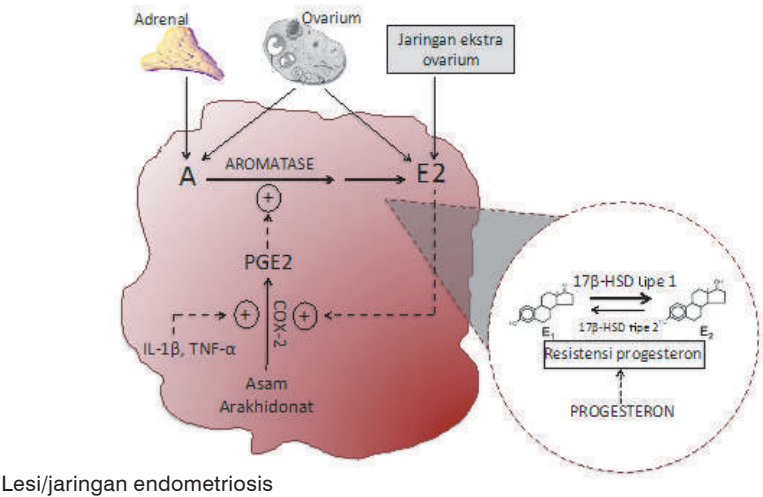
## TEORI HORMON

Terkait dengan teori sebelumnya bahwa kejadian endometriosis sebagian besar didapatkan pada perempuan usia reproduksi dan tidak terjadi pada perempuan usia pascamenopause yang sudah tidak mempunyai hormon estrogen lagi. Tampak hormon seks steroid berperan sentral pada patogenesis endometriosis. Pada siklus haid normal hormon estrogen berperan pada proliferasi endometrium, keadaan ini sama dengan endometriosis dimana hormon estrogen menstimulasi proliferasi endometrium ektopik dan meningkatkan respon jaringan endometriosis terhadap estrogen (12). Perubahan hormon tersebut berpengaruh pada proliferasi sel endometrium ektopik, penempelan pada mesotelium dan penghindaran dari *clearance* sistem imun tubuh. Keadaan di atas mendukung konsep bahwa endometriosis adalah *estrogen dependent disease* (15).

Di dalam jaringan endometriosis didapatkan formasi estrogen yang tinggi. Hormon estrogen yang berada di dalam jaringan endometriosis dapat berasal dari tiga sumber, yaitu dari ovarium, jaringan ekstraovarium (jaringan

adiposa dan kulit) dan berasal dari produksi jaringan endometriosis itu sendiri. Sumber utama estradiol adalah androstenedion (A) yang berasal dari adrenal dan ovarium, kemudian dikonversi menjadi estron (E1) dan selanjutnya menjadi estradiol (E2). Telah terbukti terdapat peningkatan ekspresi enzim  $17\beta$  hidroksisteroid dehidrogenase tipe 1 di jaringan endometriosis yang mengkatalisis konversi dari E1 ke E2. Didapatkan bukti pula bahwa estradiol dan sitokin Interleukin (IL)- $1\beta$  dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  yang meningkat pada endometriosis akan mengaktifasi enzim siklo-oksigenase-2 (COX-2) hingga akan meningkatkan prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 ini adalah stimulator paling poten untuk aktivitas aromatase di stroma jaringan endometriosis (16).

Selain itu didapatkan perbedaan aktivitas enzim  $17\beta$  hidroksisteroid dehidrogenase ( $17\beta$ -HSD) antara di jaringan endometrium eutopik (endometrium yang berada didalam kavum uteri) dan di jaringan endometrium ektopik (endometriosis). Di jaringan endometrium eutopik terdapat keseimbangan antara  $17\beta$ -HSD tipe 1 dan tipe 2. Perlu diketahui sebagai respons adanya hormon progesteron pada siklus normal endometrium,



**Gambar 4.3** Teori Hormon: Biosintesis hormon estrogen di jaringan endometriosis. Androstenedion (A) di jaringan endometriosis berasal dari adrenal dan ovarium. A mengalami proses aromatisasi menjadi estron dan selanjutnya dikonversi menjadi estradiol (E2). Kadar IL- $1\beta$ , TNF- $\alpha$  dan E2 yang tinggi di jaringan endometriosis akan mengaktifasi enzim COX-2 sehingga terjadi peningkatan PGE2 yang berasal dari asam arakhidonat. PGE2 merupakan stimulator poten proses aromatisasi. Di jaringan endometriosis terjadi resistensi progesteron sehingga terjadi penurunan enzim  $17\beta$ -HSD tipe 2(16).

enzim  $17\beta$ -HSD tipe 2 akan melakukan inaktivasi estradiol dengan cara mengkonversi menjadi estron yang lebih tidak poten.

Berbeda dengan kejadian di jaringan endometriosis, yaitu terdapat penurunan ekspresi enzim  $17\beta$ -HSD tipe 2 yang berakibat tidak mampu melakukan konversi E2 ke E1 seperti pada siklus normal sehingga kadar estradiol yang poten tetap tinggi pada jaringan endometriosis. Keadaan ini karena terjadi resistensi progesteron di jaringan endometriosis. (16).

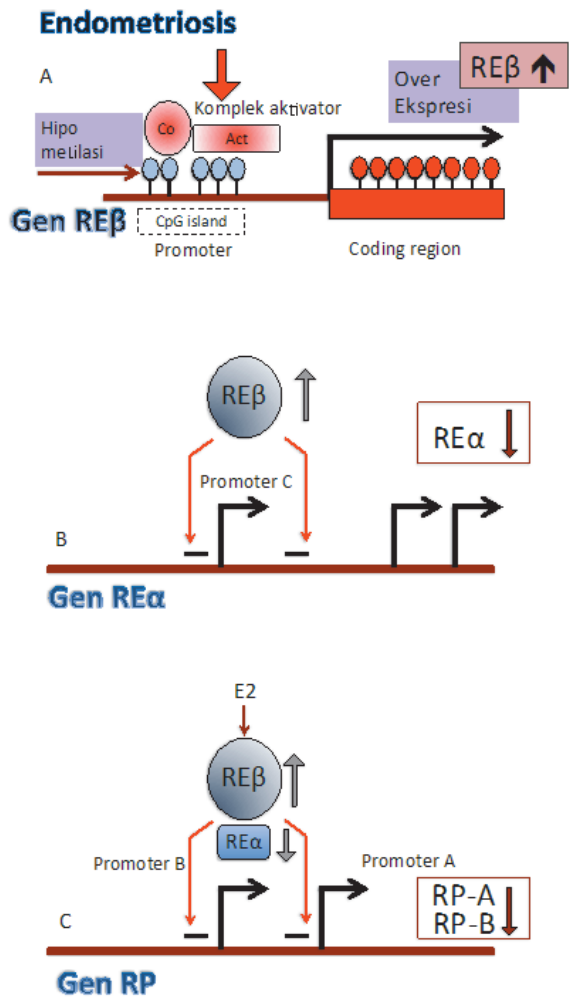
Bagaimana dengan peran progesteron? Seperti diketahui pada siklus haid normal progesteron berfungsi untuk mengibangi peran proliferasi estrogen di endometrium eutopik. Timbul pemikiran bahwa keterkaitan progesteron dengan patogenesis endometriosis dalam bentuk terjadi resistensi progesteron di endometrium ektopik. Peran keseimbangan kerja mitotik dan proliferasi estrogen di endometrium oleh progesteron pada fase sekresi siklus haid tidak terjadi di jaringan endometriosis dan aktivitas proliferasi meningkat di endometrium eutopik pada fase sekresi perempuan penderita endometriosis. Telah dibuktikan bahwa pada jaringan endometriosis terdapat ekspresi reseptor progesteron yang rendah dan berfungsi abnormal sehingga terjadi resistensi progesteron (15,16).

Aspek molekuler yang mendasari resistensi progesteron di endometriosis adalah penurunan secara general kadar reseptor progesteron (RP) terutama berkurangnya isoform RP-B sehingga menyebabkan sinyal parakrin menghilang. Telah dibuktikan bahwa mekanisme transkripsi dan epigenetik berupa hipermetilasi pada regio promoter RP-B berkontribusi pada proses resistensi progesteron.

Jaringan endometriosis tidak mampu mengaktivasi enzim  $17\beta$ -HSD tipe 2 karena terdapat “down-regulation” RP-B sehingga gagal melakukan metabolisme estradiol menjadi estron yang lebih tidak poten. Konsekuensi adalah pasien akan terpapar dengan Estradiol kadar tinggi terus-menerus. Pemahaman terhadap mekanisme molekuler yang mendasari defisiensi RP-B menjadi salah satu pemikiran penting pada patogenesis endometriosis (15,17).

Konsep resistensi progesteron pada endometriosis melibatkan ekspresi abnormal reseptor estrogen (RE) $\alpha$  dan reseptor estrogen (RE) $\beta$  yang berdampak pada penurunan ekspresi reseptor progesteron (RP). Suatu mekanisme kompleks yang melibatkan regulasi promoter pada gen reseptor estrogen bertanggung jawab terhadap keadaan patologis di stroma jaringan endometriosis tersebut. Berbeda dengan kejadian di jaringan endometrium normal, di jaringan endometriosis terjadi hipometilasi *CpG island* pada regio promoter gen RE $\beta$ . Selanjutnya daerah hipometilasi tersebut diduduki oleh

coactivator (Co-Act) berupa *enhancer transcriptional complex*, kemudian akan mengaktivasi ekspresi  $RE\beta$ . Peningkatan ekspresi  $RE\beta$  akan menekan ekspresi  $RE\alpha$  yang selanjutnya membuat terjadi penurunan ratio  $RE\alpha : RE\beta$ . Kondisi rasio  $RE\alpha : RE\beta$  yang rendah di stroma jaringan endometriosis akan memicu pergeseran dari estradiol stimulasi menjadi estradiol inhibisi ke ekspresi reseptor progesteron.



**Gambar 4.4** Teori hormon resistensi progesteron. (A) Terjadi hipometilasi *CpG island* di regio promotor gen  $RE\beta$  di stroma jaringan endometriosis sehingga terjadi aktivasi dan peningkatan ekspresi  $RE\beta$ . (B) Peningkatan  $RE\beta$  akan menekan  $RE\alpha$ . (C) Rasio  $RE\alpha : RE\beta$  yang rendah akan memicu inhibisi RP-B (17).

Mekanisme ini yang menjadi jawaban etiologi penurunan RP-B di stroma jaringan endometriosis yang berkontribusi pada patogenesis resistensi progesteron pada perempuan dengan endometriosis (17).

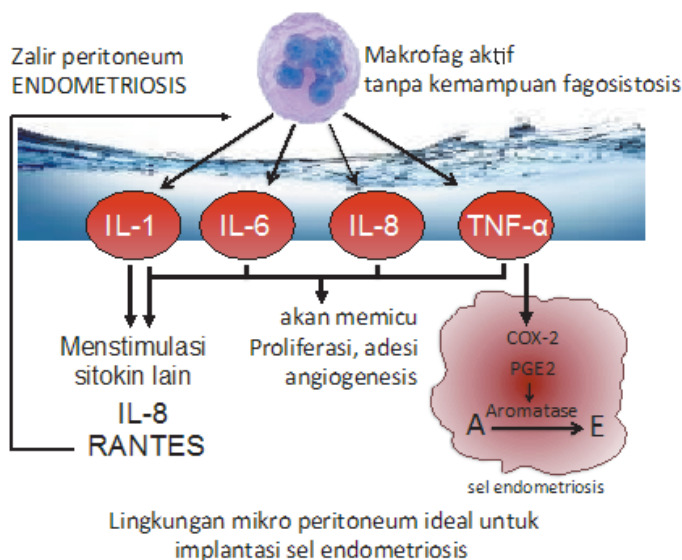
Eksresi RP-B yang rendah di stroma jaringan endometriosis akan mengganggu interaksi epitel-stroma normal sehingga sel epitel akan rusak dan selanjutnya terjadi defisiensi enzim  $17\beta$ -HSD tipe 2 dan pada gilirannya terjadi resistensi progesteron.

## TEORI INFLAMASI DAN STRES OKSIDATIF

Beberapa studi membuktikan telah terjadi peningkatan penanda inflamasi di serum dan zalir peritoneum perempuan penderita endometriosis. Selain itu, keluhan nyeri pada penderita endometriosis dapat berkurang dengan pemberian obat nonsteroid antiinflamasi. Bukti diatas mendukung inflamasi kronis terlibat pada patogenesis endometriosis (16,18). Di zalir peritoneum perempuan dengan endometriosis ditemukan banyak makrofag aktif dan sejumlah sitokin. Suatu protein mirip haptoglobin ditemukan berikatan dengan makrofag di zalir peritoneum sehingga membuat makrofag tersebut kehilangan kemampuan fagositosis dan justru akan mengeluarkan beberapa sitokin pro-inflamasi, yaitu interleukin (IL)-6, *macrophage migration inhibitory factor* (MIF),  $TNF-\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, *regulated on activation normal T expressed and secreted* (RANTES) dan *monocyte chemotactic protein* (MCP)-1. Di jaringan endometriosis  $TNF-\alpha$  memicu sel endometriosis memproduksi prostaglandin (PG)F $2\alpha$  dan PGE2, sedangkan makrofag di zalir peritoneum juga mensekresi enzim cyclo-oxygenase (COX)-2 yang memproduksi PGE2 dan selanjutnya akan mengaktivasi *steroidogenic acute regulatory protein* dan aromatase. Aktivasi PGE2 akan menyebabkan terjadi peningkatan estradiol lokal di jaringan endometriosis. Mekanisme di atas yang mendasari interaksi *estrogen-dependent* dengan proses inflamasi di endometriosis (15).

Selain itu patogenesis endometriosis juga terkait dengan oksidasi lipoprotein dan selanjutnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) akan menyebabkan peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan DNA sel endometrium (12). Volume zalir peritoneum perempuan dengan endometriosis meningkat lebih tinggi dari normal yang ditandai dengan peningkatan air dan elektrolit sebagai sumber ROS (18).

ROS akan menyebabkan terjadi pelepasan produk pro inflamasi dan stres oksidatif sehingga menimbulkan reaksi inflamasi, selanjutnya mengakibatkan penumpukan limfosit dan makrofag yang kaya dengan produksi sitokin.



**Gambar 4.5** Teori inflamasi pada patogenesis endometriosis. Makrofag di zalir peritoneum menjadi aktif dan memproduksi berbagai sitokin proinflamasi untuk menstimuli lingkungan mikro yang ideal bagi pertumbuhan jaringan endometriosis.

Beberapa sitokin tersebut akan menginduksi oksidasi enzim dan mempromosi pertumbuhan sel endotel. Akumulasi ROS berkontribusi pada perkembangan penyakit endometriosis beserta keluhannya (12).

## TEORI DEFЕК SISTEM IMUN

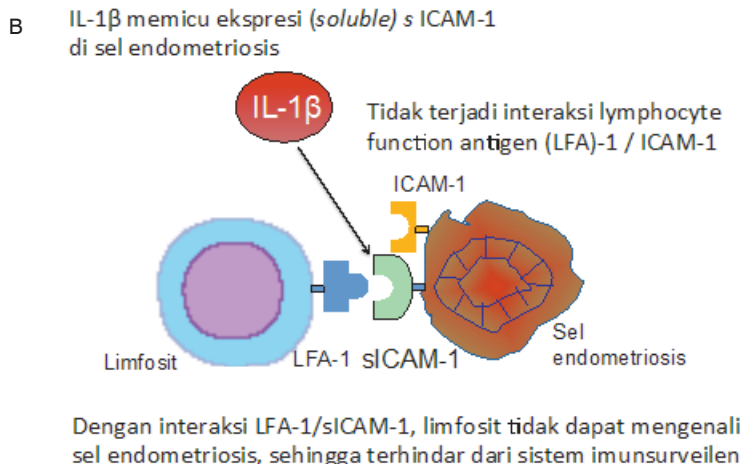
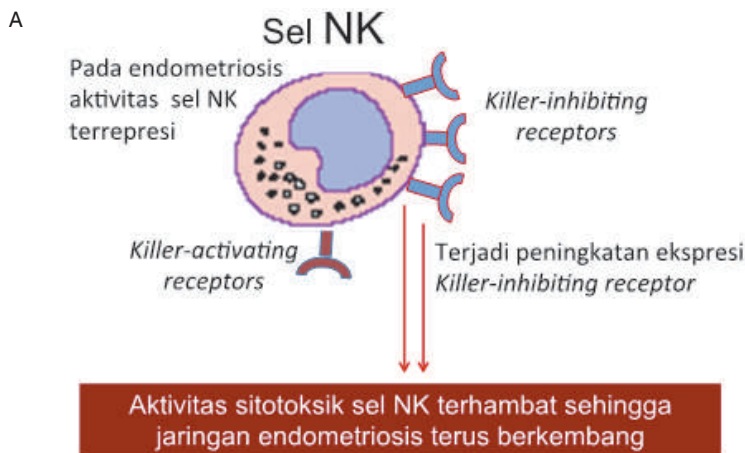
Kemampuan jaringan endometrium untuk mampu bertahan hidup di lokasi ektopik diduga berhubungan dengan respons imun penderita yang abnormal. Sampai sekarang belum diketahui imunitas abnormal ini sebagai sebab atau akibat kejadian endometriosis (19). Telah diketahui terjadi perubahan imunitas seluler maupun humoral pada penderita endometriosis sehingga respons imun yang abnormal ini akan menghasilkan eliminasi yang tidak efektif terhadap debris-debris aliran balik darah haid. Kondisi ini menjadi faktor penyebab perkembangan penyakit endometriosis (7).

Regurgitasi jaringan endometrium kedalam rongga peritoneum memicu respon inflamasi sehingga menyebabkan penumpukan makrofag dan leukosit lokal. Pada penderita endometriosis makrofag peritoneum akan teraktivasi, sedangkan sel NK akan terepresi karena ada perubahan ekspresi



reseptor *killer*. Keadaan ini menyebabkan penyakit endometriosis menjadi berkembang melalui peningkatan produksi sitokin dan faktor pertumbuhan yang menstimulasi proliferasi endometrium ektopik dan penghambatan fungsi *scavenger* (20).

Respons inflamasi pada endometriosis akan menyebabkan defek imunsurveilien sehingga menghambat eliminasi debris darah haid dan memicu implantasi serta pertumbuhan sel endometrium di lokasi ektopik.



**Gambar 4.6** Teori defek sistem imun. (A) Pada perempuan dengan endometriosis aktivitas sitotoksik sel NK terprepsi (B) Sistem imunsurveilien tidak mampu mengenali sel endometriosis karena terjadi peningkatan ekspresi sICAM-1 sehingga tidak terjadi interaksi LFA-1/ICAM-1

Selain itu salah satu konsep menarik pada patogenesis endometriosis adalah sel endometriotik ektopik mempunyai kemampuan menghindar terhadap sistem imunosurveilen tubuh. Hal ini diterangkan dengan adanya ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) yang akan membangkitkan reseptor *soluble* dan akan mengikat ligand leukosit serta berkompetisi dengan kemampuan leukosit berpartisipasi pada interaksi sel-sel homotipik dan heterotipik. Pada beberapa penelitian didapatkan ekspresi sICAM-1 mRNA dan protein yang meningkat pada kultur sel endometriotik (20,21).

## TEORI GENETIK

Dasar teori genetik pada patogenesis endometriosis adalah laporan terkait agregasi famili dan risiko tinggi pada *first degree relative* serta kejadian endometriosis pada saudara kembar. Dengan menggunakan *linkage analysis* beberapa *candidate genes* yang mempunyai potensi keterkaitan biologis dengan kejadian endometriosis telah ditemukan. Beberapa gen tersebut antara lain gen yang mengkode detoksifikasi enzim, polimorfisme reseptor estrogen dan gen yang berhubungan dengan sistem imun tubuh. Polimorfisme komponen reseptor dioksin bersama-sama dengan gen terkait detoksifikasi berkontribusi pada kejadian endometriosis tingkat lanjut (12,18).

Endometriosis adalah penyakit yang sangat tergantung dengan hormon estrogen. Sangat mungkin bahwa variasi genetik yang menghasilkan peningkatan pengaruh estrogen pada lesi endometriosis akan memengaruhi perkembangan endometriosis.

Telah terbukti bahwa perempuan dengan polimorfisme *RE $\alpha$  allele* mempunyai prognosis buruk dibandingkan dengan perempuan dengan *wild-type genotype*. Kondisi ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen *RE $\alpha$*  merupakan faktor risiko genetik untuk endometriosis dan terkait dengan kekambuhan endometriosis (16). Selain itu polimorfisme gen yang mengkode sitokin dan protein imunomodulator berimplikasi juga pada patogenesis endometriosis. Predisposisi genetik ternyata meningkatkan kejadian kerusakan seluler, misal mutasi genetik dapat menyebabkan kerusakan sel yang berimplikasi pada progresivitas endometriosis. Hal ini tampak pada penderita endometriosis berupa perubahan perilaku sel endometrium yang memungkinkan dapat tumbuh di lingkungan ekstrasuteri (12).

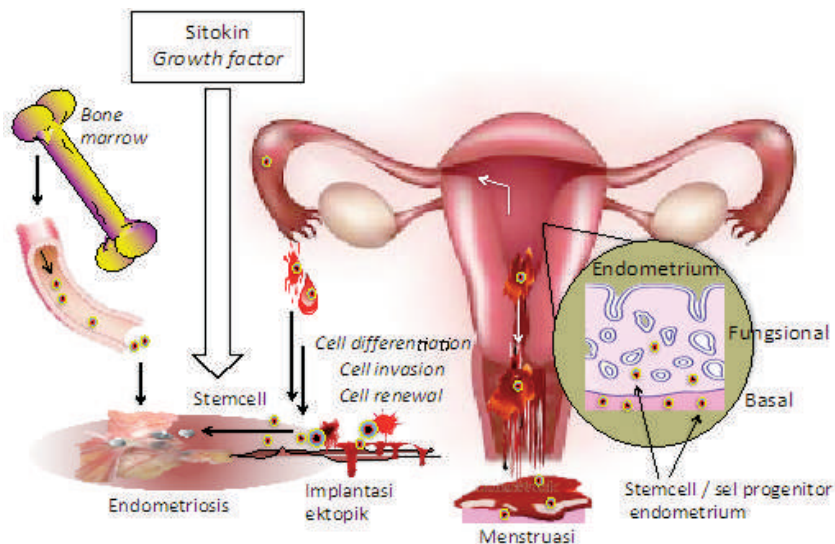
*Genomewide association studies* terakhir telah mengidentifikasi lokus baru untuk endometriosis. Secara kolektif data tersebut menunjukkan bahwa

endometriosis dengan tipe berbeda berhubungan dengan perubahan kluster gen berbeda yang meregulasi aberasi fungsi sel secara spesifik (12).

## TEORI STEM CELL

Sejak teori Sampson dikemukakan telah banyak pendapat maupun teori lain dikembangkan, namun penjelasan etiologi dan patogenesis endometriosis tetap belum tuntas dan penuh teka-teki. Saat ini dikemukakan teori *stem cell* yang membuka wacana lanjut terkini untuk mengetahui etiologi endometriosis.

*Stem cell* adalah sel yang tidak/belum terspesialisasi yang mempunyai dua sifat, yaitu mampu berdiferensiasi menjadi sel lain dan mampu memperbarui atau meregenerasi diri sendiri (*self renewal*). Secara spesifik telah diketahui eksistensi *stem cell* pada regenerasi endometrium setiap bulan setelah haid dan pada reepitelialisasi endometrium pascapersalinan dan kuret. *Stem cell* tersebut ditemukan berada pada lapisan basalis endometrium. Saat ini sel klonogenik yang merupakan representasi populasi *stem cell* pada



**Gambar 4.7** Teori *stem cell* pada endometriosis. Sel progenitor (*stem cell*) yang berasal dari lapisan basalis endometrium refluks ke peritoneum dan dengan stimulasi dari lingkungan mikro misal: sitokin dan faktor pertumbuhan akan memicu fungsi *stem cell* yaitu sel *renewal*, invasi dan diferensiasi. Sel progenitor *bone marrow* melalui sirkulasi hematogen dan limfatik ikut berkontribusi pada patogenesis endometriosis.

endometrium manusia telah diidentifikasi dan diduga kuat berkaitan dengan tumbuhnya formasi jaringan endometrium ektopik (12, 22).

Teori kombinasi lebih bisa diterima untuk patogenesis endometriosis, yaitu eksistensi *stem cell* endometrium pluripoten dan kontribusi *bone marrow* sebagai sumber lain *stem cell* endometrium. *Stem cell* endometrium yang lepas melalui saluran tuba falopii saat menstruasi bertanggung jawab terhadap terjadinya implan endometriosis dan juga *stem cell* yang bersirkulasi berasal dari *bone marrow* dapat mencapai rongga peritoneum ikut berperan pada patogenesis endometriosis (22).

Observasi dilakukan pada hewan baboon yang dilakukan induksi pemberian jaringan endometrium lapisan basalis yang kaya *stem cell* ternyata menghasilkan 100% jaringan endometriosis pada seluruh hewan coba. Lapisan basalis endometrium yang berisi *stem cell*/sel progenitor mampu bertahan tetap hidup menjadi deposit endometriosis karena kemampuan untuk regenerasi dibandingkan dengan sel endometrium lapisan fungsional (10,20). Ternyata saat terjadi aliran balik darah haid perempuan penderita endometriosis melepaskan lebih banyak lamina basalis dibandingkan

**Tabel 4.1** Teori patogenesis dan mekanisme endometriosis (12)

Teori	Mekanisme
Aliran balik darah haid	Aliran balik darah haid berisi jaringan endometrium menuju rongga panggul sehingga terjadi implantasi menjadi jaringan endometriosis
Metaplasia	Transformasi sel-sel peritoneum menjadi jaringan endometriosis melalui stimulasi faktor hormon dan imunologi
Hormon	Proliferasi jaringan endometriosis distimulasi oleh hormon estrogen dan dikontrol oleh resistensi progesteron
Inflamasi dan stres oksidatif	Produksi sel imun dan beberapa sitokin mempromosi pertumbuhan jaringan endometriosis
Defek sistem imun	Menghambat eliminasi debris menstruasi dan mempromosi pertumbuhan dan implantasi jaringan endometriosis
Genetik	Penyakit poligenik/multifaktor melibatkan beberapa gen kandidat yang berpotensi keterkaitan biologis dengan kejadian endometriosis
<i>Stem cell</i>	Inisiasi deposit jaringan endometriosis oleh sel-sel yang belum berdiferensiasi dengan kemampuan melakukan regenerasi

perempuan sehat tanpa endometriosis. Stimulasi sitokin dan faktor pertumbuhan pada sel endometrium lapisan basal ektopik akan terjadi aktivasi renewal invasi, dan kemudian berdiferensiasi menjadi jaringan endometriosis (12,22).

Sebagai alternatif lain *stem cell* yang berasal dari *bone marrow* akan berkontribusi diseminasi hematogen melalui pembuluh darah atau secara limpatik menuju lokasi ektopik.

Perlu diketahui bahwa *stem cell* tersebut agar dapat berdiferensiasi menjadi sel matur harus dalam koordinasi dengan lingkungan *niche* untuk memicu regenerasi menjadi jaringan endometriosis. Lingkungan *niche* diperlukan sebagai pembuat sinyal kepada *stem cell bone marrow homing* menuju lokasi ektopik (12,22).

# 5

## Gejala Klinis

### Tujuan:

*Setelah membaca materi Bab 5 pembaca diharapkan mengenal dan memahami gejala klinis endometriosis sebagai dasar untuk diagnosis dan penatalaksanaan.*

Terdapat dua masalah yang sering menjadi keluhan perempuan dengan endometriosis, yaitu nyeri dan infertilitas atau kesulitan punya anak. Berdasarkan eksplorasi yang dilakukan beberapa studi pada penderita endometriosis dihasilkan suatu daftar panjang keluhan dan tanda endometriosis antara lain nyeri haid, nyeri panggul, nyeri sanggama, keluhan intestinal siklik, capai/kelelahan dan infertilitas. Keluhan nyeri tersebut biasanya berhubungan dengan siklus haid, tergantung pada lokasi lesi endometriosis tetapi tidak pada stadium (1,3). Kadang kala keluhan diatas tidak spesifik karena tumpang tindih dengan keadaan lain, misal penyakit radang panggul, *irritable bowel syndrome*, *interstitial cystitis* dan gangguan otot-tulang (1,3).

**Tabel 5.1** Keluhan endometriosis

1	Nyeri haid (dismenore)
2	Nyeri panggul
3	Nyeri sanggama (dispareuni)
4	Nyeri saat ovulasi
5	Nyeri berkemih
6	Nyeri defekasi terutama saat haid
7	Infertilitas/kesulitan punya anak

Kesulitan dalam interpretasi keluhan di atas berkontribusi pada keterlambatan deteksi yaitu sampai 7–12 tahun dari awal muncul keluhan sampai dilakukan diagnosis definitif dengan tindakan bedah. Beberapa studi telah menyebutkan penyebab keterlambatan diagnosis endometriosis antara lain: keluhan endometriosis muncul lebih awal, anggapan keluhan nyeri haid adalah normal, penggunaan kontrasepsi untuk menekan hormon pada keluhan nyeri, pemeriksaan yang tidak fokus, kesalahan diagnosis dan sikap/perilaku terhadap pola haid itu sendiri (3).

Berdasarkan studi di Brasil didapatkan bahwa dismenore merupakan keluhan utama endometriosis, yaitu didapatkan pada 62% perempuan dengan endometriosis peritoneum, selanjutnya nyeri panggul kronis 57%, nyeri sanggama 55%, keluhan intestinal siklik 48% dan infertilitas 40% (1,3).

Lokasi endometriosis berpengaruh pada keluhan yang timbul. *Deep Infiltrating Endometriosis* (DIE) yang berlokasi di panggul posterior berhubungan dengan peningkatan keparahan kesulitan defekasi (*dyschezia*), sedangkan yang berlokasi di septum rektovagina berhubungan dengan keparahan nyeri sanggama dan *dyschezia* (3).

Pengamatan di Klinik Fertilitas Graha Amerta tahun 2014 pada pasien infertilitas yang dilakukan laparoskopi didapatkan 43,34 % adalah endometriosis dengan 58,1% adalah perempuan usia reproduksi dibawah 35 tahun. Penderita endometriosis tersebut sebagian besar (58%) masuk pada stadium berat dengan didapatkan kista endometriosis. Keadaan infertilitas diperberat dengan terdapat 56,86% disertai keluhan nyeri haid dan 21,56% dengan nyeri sanggama (23).

Walaupun jarang endometriosis berlokasi jauh dari panggul dapat terjadi, misal endometriosis umbilikus, paru, toraks dengan keluhan perdarahan di umbilikus saat haid, batuk darah, nyeri dada. Mengingat keluhan endometriosis dapat bermacam-macam dan tumpang tindih dengan keluhan lain, maka dibutuhkan kejelian dan fokus bagi tenaga kesehatan saat eksplorasi tanda dan gejala klinis endometriosis.

# 6

## Hubungan Endometriosis dengan Nyeri

### Tujuan :

*Setelah membaca materi Bab 6 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami keterkaitan dan mekanisme terjadi nyeri pada endometriosis.*

Endometriosis adalah penyakit inflamasi kronis, berkembang secara progresif dengan keluhan utama adalah nyeri. Sebagian besar penderita endometriosis datang ke dokter atau ke rumah sakit dengan keluhan nyeri yang berhubungan dengan haid, walaupun sebagian lagi keluhan nyeri tersebut muncul tak terduga tidak terkait dengan haid. Berbagai teori telah menerangkan bagaimana nyeri terjadi pada endometriosis, namun terdapat dua penyebab yang diterima, yaitu: akibat aktivitas sitokin inflamasi pada peritoneum dan iritasi serta infiltrasi saraf di sekitar lesi endometriosis (7).

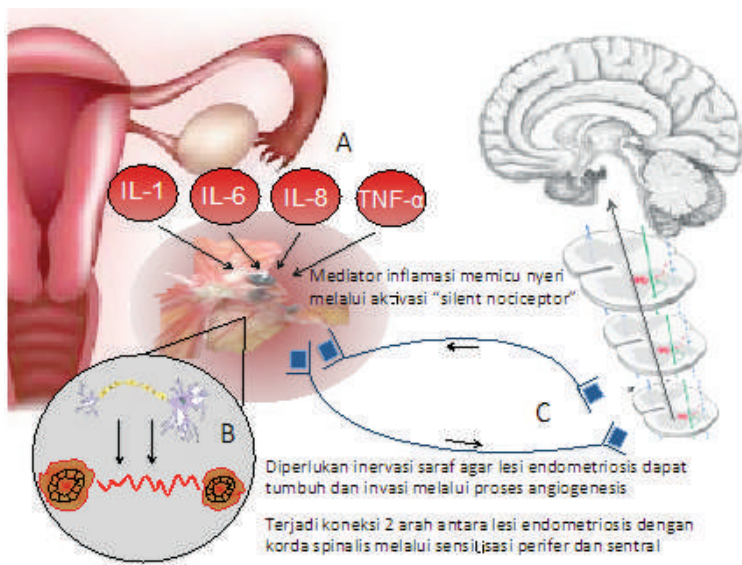
Mekanisme biologi yang mendasari timbulnya nyeri panggul melibatkan enam hal, yaitu nosiseptif, inflamasi, neurogenik, psikogenik, campuran dan idiopatik. Nyeri nosiseptif terjadi akibat aktivasi nosiseptor oleh stimulus berbahaya, misal distensi, iskemia, spasme atau stimulus mekanik di organ panggul. Nyeri inflamasi terjadi karena trauma jaringan dan proses inflamasi yang kemudian mengaktivasi *silent nociceptor*. Nyeri neurogenik timbul akibat gangguan fungsi sistem saraf tanpa adanya penyakit, sedangkan nyeri psikogenik karena manifestasi fisik terkait konflik emosi dan psikis (24).

Telah dibuktikan bahwa pada endometriosis terjadi proses inflamasi di panggul dengan perubahan fungsi dan aktivitas sel imun. Didapatkan peningkatan jumlah makrofag aktif di lingkungan mikro peritoneum yang mensekresi berbagai produk lokal, misal faktor pertumbuhan dan sitokin



(24). Lesi endometriosis mensekresi sitokin proinflamasi, misal IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  yang ikut mengaktivasi makrofag dan sel T di peritoneum dan memfasilitasi respon inflamasi. Sel imun seperti sel mast, makrofag, faktor pertumbuhan misal *nerve growth factor* (NGF) dan sitokin proinflamasi berkontribusi terhadap nyeri persisten. Proses inflamasi dan trauma jaringan akan mengaktivasi *silent nociceptor* dan selanjutnya timbul nyeri (25).

Seperti diketahui pada perempuan dengan endometriosis ditemukan serabut saraf tanpa mielin di lapisan fungsional endometrium eutopik. Ternyata pada lesi endometriosis serabut saraf sensori tersebut juga ditemukan. Serabut saraf yang ditemukan itu merupakan nosiseptor yang tidak ditemukan pada perempuan tanpa endometriosis. Nosiseptor tersebut menginvasi lesi endometriosis yang berlokasi didaerah panggul. Telah dibuktikan NGF yang ditemukan di sekitar kelenjar endometriosis akan meningkatkan jumlah serabut saraf. Reaksi inflamasi yang meningkat karena jumlah mediator inflamasi yang tinggi akan menyebabkan sensitisasi nosiseptor dan saraf pusat sehingga memicu nyeri (26, 27).



**Gambar 6.1** Mekanisme nyeri pada endometriosis. (A) Mediator inflamasi memicu nyeri. (B) Serabut saraf menginvasi pembuluh darah yang memberi vaskularisasi kepada lesi endometriosis saat tumbuh dan berkembang. (C) Lesi endometriosis menginfiltrasi serabut saraf hingga terjadi sensitisasi perifer kemudian terjadi koneksi dua arah dan terjadi sensitisasi sentral.

Konsep fundamental timbul rasa nyeri sangat terkait dan melibatkan aktivitas sistem saraf pusat. Tentunya perlu diketahui hubungan antara nyeri dan endometriosis dengan memahami aktivitas sistem saraf. Lesi endometriosis menimbulkan nyeri dengan cara menekan dan menginfiltrasi saraf dekat lesi tersebut. Keberadaan NGF di lesi endometriosis ikut berperan pada kejadian nyeri terutama pada nodul *deep* endometriosis. Sebagaimana diketahui agar dapat menempel dan tumbuh, lesi endometriosis harus mendapat vaskularisasi pembuluh darah. Pembuluh darah tersebut agar dapat berfungsi memerlukan inervasi serabut saraf simpatis dan sensori serta melibatkan aktivitas *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan NGF. Lesi endometriosis yang terus tumbuh, berkembang dan invasi memerlukan vaskularisasi pembuluh darah melalui proses angiogenesis. Pembuluh darah yang semakin banyak jumlahnya digunakan untuk pertumbuhan lesi endometriosis dan dibutuhkan juga inervasi serabut saraf yang sekaligus akan menginvasi lesi endometriosis tersebut (27).

Infiltrasi lesi endometriosis dan pengaruh hormon pada serabut saraf akan menyebabkan terjadi sensitisasi perifer. Saraf aferen yang berada di daerah lesi endometriosis akan menyalurkan sinyal listrik ke sistem saraf pusat (SSP) pada berbagai level, sakral, lumbar, toraks, servikal dan sampai di otak. Sensitisasi sentral ini akan meningkatkan eksitabilitas SSP sehingga memicu respon berlebihan rasa nyeri.



# 7

## Hubungan Endometriosis dengan Infertilitas

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 7 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami keterkaitan dan mekanisme terjadi infertilitas pada endometriosis*

Hubungan endometriosis dan infertilitas masih belum jelas terungkap terutama pada endometriosis stadium ringan. Perlekatan organ reproduksi pada endometriosis stadium berat bisa menerangkan terjadinya infertilitas, namun mekanisme pada endometriosis stadium ringan tanpa perlekatan masih kontroversi. Terdapat lima faktor diduga berperan pada terjadinya infertilitas pada endometriosis, yaitu: perlekatan organ panggul, gangguan folikulogenesis dan fungsi oosit, gangguan fungsi sperma, penurunan kualitas embrio dan gangguan reseptivitas endometrium (7, 28, 29).

### **PERLEKATAN ORGAN PANGGUL**

Formasi perlekatan melibatkan tiga komponen penting yaitu: respons inflamasi, fibrinolisis dan metaloproteinase. Sitokin proinflamasi antara lain IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  di lingkungan mikro peritoneum akan memicu perlekatan di panggul perempuan dengan endometriosis (30). Formasi perlekatan organ panggul tersebut mengandung reseptor estrogen dan progesteron serta memproduksi faktor pertumbuhan fibroblas dan VEGF sehingga memungkinkan hormon steroid meregulasi formasi perlekatan. Pada endometriosis terutama stadium berat perlekatan organ panggul akan menyebabkan distorsi anatomi

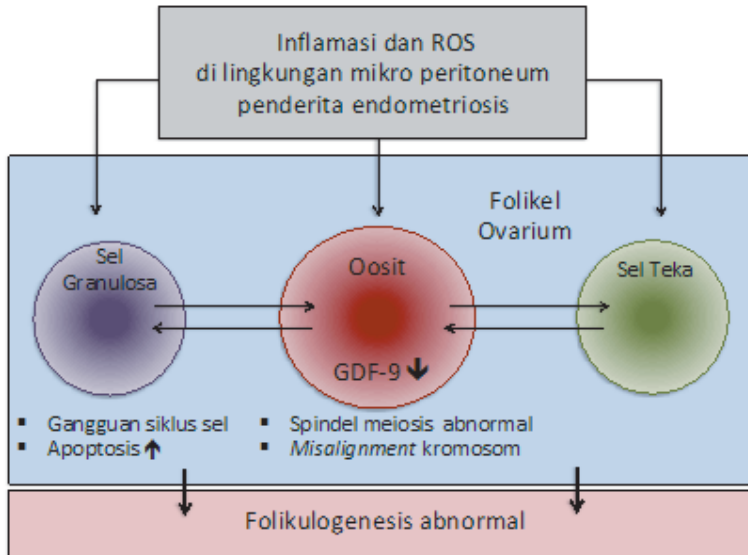
sehingga terjadi hambatan motilitas tuba dan pengambilan oosit oleh tuba sehingga berdampak infertilitas.

## **GANGGUAN FOLIKULOGENESIS DAN FUNGSI OOSIT**

Zalir peritoneum di sekitar lesi endometriosis telah terbukti mengandung makrofag aktif dengan jumlah dan konsentrasi tinggi serta memproduksi sitokin proinflamasi IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$ . Selain itu jaringan endometriosis sendiri aktif memproduksi mediator inflamasi, yaitu IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$  sehingga membentuk lingkungan mikro peritoneum kaya inflamasi yang dinamis. Karena ovarium selalu dibasahi oleh zalir peritoneum, maka terjadi kontak langsung komponen inflamasi dengan ovarium dan komponen inflamasi tersebut akan berdifusi atau melalui mekanisme parakrin masuk ke folikel ovarium sehingga merusak fungsi sel granulosa dan maturasi oosit. Gangguan fungsi dan perkembangan sel granulosa, teka dan oosit serta gangguan komunikasi molekuler di folikel ovarium akan berdampak pada gangguan folikulogenesis. Keadaan di atas diduga kuat terjadi pada perempuan dengan endometriosis sehingga berakibat penurunan angka fertilisasi (29,31).

Telah dibuktikan pada sel granulosa endometriosis terjadi gangguan siklus sel dan didapatkan peningkatan kejadian apoptosis. Terbukti juga ekspresi *growth differentiation factor* (GDF)-9 pada zalir folikel ovarium lebih rendah pada perempuan infertil dengan endometriosis dibandingkan kontrol. Semakin berat gradasi endometriosis semakin rendah ekspresi GDF-9. Penurunan faktor pertumbuhan pada zalir folikel ovarium penderita endometriosis tersebut berpengaruh pada folikulogenesis sehingga akan terjadi penurunan kualitas oosit (29,32). Pemikiran yang muncul berdasarkan hasil penelitian penulis tersebut adalah pada penderita endometriosis terjadi gangguan komunikasi sel antara oosit dan sel granulosa. Seperti diketahui terdapat interaksi antara oosit dan sel granulosa, yaitu oosit menyekresi GDF-9 untuk proliferasi sel granulosa sedangkan sel granulosa menyekresi Kit-ligand untuk pertumbuhan dan maturasi oosit. Akibat kondisi inflamasi yang tinggi di lingkungan mikro peritoneum penderita endometriosis akan menyebabkan terjadi apoptosis sel granulosa. Keadaan ini berdampak pada nutrisi dari sel granulosa yang seharusnya disalurkan ke oosit akan terhambat sehingga terjadi gangguan maturasi dan penurunan kualitas oosit (29,32).

*Reactive Oxygens Species* (ROS) telah dideteksi di zalir peritoneum penderita endometriosis dan ternyata mempunyai efek merusak oosit



**Gambar 7.1** Mekanisme gangguan folikulogenesis pada endometriosis. Terjadi dominasi inflamasi dan ROS di lingkungan mikro peritoneum dan berdampak pada folikel ovarium yang terdiri dari sel granulosa, teka dan oosit sehingga mengganggu folikulogenesis (29).

dengan cara difusi atau melalui mekanisme parakrin memasuki membran sel, kemudian merusak hampir semua sel termasuk lipid, protein dan asam nukleat. ROS bersama mediator proinflamasi merusak komunikasi autokrin-parakrin folikel ovarium sehingga menyebabkan terjadi gangguan siklus sel dan apoptosis sel granulosa serta berdampak pada oosit berupa spindel meiosis abnormal, *misalignment* kromosom dan penurunan produksi GDF-9 sehingga terjadi gangguan folikulogenesis dan berakhir dengan penurunan kualitas oosit (33,34).

## GANGGUAN FUNGSI SPERMA

Lingkungan mikro dengan dominasi inflamasi di zalir peritoneum penderita endometriosis ternyata dapat mengganggu fungsi sperma. TNF- $\alpha$  di zalir peritoneum dengan konsentrasi sampai 800 U/ml secara signifikan dapat menekan motilitas dan progresivitas sperma. Seperti diketahui sperma berada beberapa saat di organ reproduksi perempuan untuk melakukan kapabilitas sebelum terjadi fertilisasi sehingga pada periode ini dimungkinkan terjadi gangguan fungsi sperma akibat inflamasi tersebut. Selain itu ROS di

zalur peritoneum mempunyai efek toksik pada sperma dengan merusak sel membran sehingga terjadi kerusakan DNA dan apoptosis sperma (35,36).

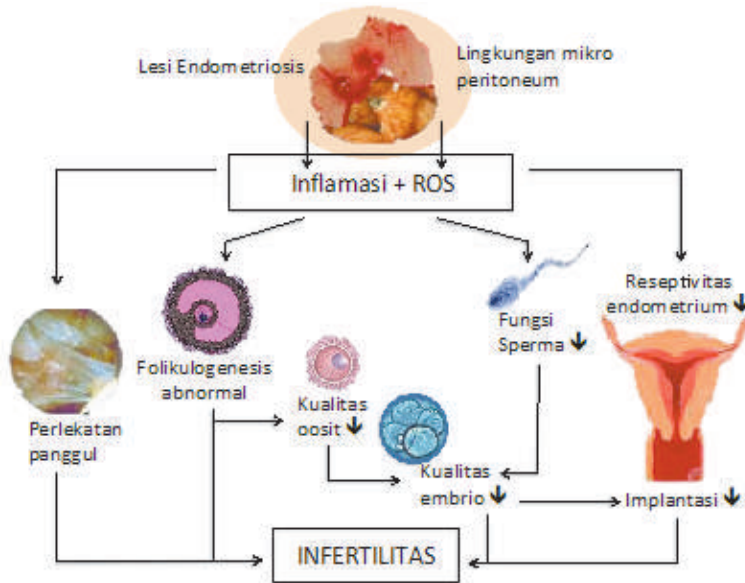
## **PENURUNAN KUALITAS EMBRIO**

Telah diketahui berdasarkan data yang ada bahwa pada embrio penderita endometriosis didapatkan penurunan jumlah blastomer dan didapatkan juga penurunan angka implantasi per transfer embrio pada perempuan dengan endometriosis yang mengikuti program fertilisasi *in vitro* (FIV). Selain itu pada program FIV pasien yang menerima embrio berasal dari ovarium perempuan dengan endometriosis didapatkan angka implantasi lebih rendah dibandingkan yang berasal dari ovarium perempuan sehat. Hasil diatas menunjukkan bahwa infertilitas pada endometriosis disebabkan karena gangguan pada oosit yang selanjutnya menyebabkan penurunan kualitas embrio. Peningkatan mediator inflamasi pada lingkungan mikro peritoneum penderita endometriosis berkontribusi pada kerusakan folikel ovarium sehingga pada gilirannya menyebabkan penurunan kualitas oosit dan embrio (37, 38).

## **GANGGUAN RESEPTIVITAS ENDOMETRIUM**

Terdapat tiga faktor penyebab kegagalan implantasi, yaitu gangguan oosit/embrio, defek pada endometrium dan gangguan komunikasi embrio-endometrium. Implantasi sangat tergantung pada interaksi antara trofoblas dan epitel endometrium. Reseptivitas endometrium ditandai dengan ekspresi  $\alpha v \beta 3$  integrin dan dilaporkan bahwa pada endometriosis didapatkan ekspresi  $\alpha v \beta 3$  integrin abnormal. Surrey melaporkan hasil berbeda, yaitu pemberian terapi agonis GnRH tiga bulan sebelum pelaksanaan FIV pada pasien endometriosis memberikan angka kehamilan yang tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan pasien tanpa endometriosis walaupun pada pasien endometriosis ekspresi  $\alpha v \beta 3$  integrin abnormal (39).

Gangguan reseptivitas endometrium pada endometriosis masih kontroversi. Garcia-Velasco melaporkan ekspresi pinopoda pada perempuan dengan endometriosis tidak berbeda dibandingkan dengan perempuan tanpa endometriosis. Seperti kita ketahui pinopoda merupakan salah satu penanda reseptivitas endometrium. Walaupun lingkungan mikro peritoneum penderita endometriosis yang dominan inflamasi dan menyebabkan gangguan



**Gambar 7.2** Mekanisme infertilitas pada endometriosis (29)

folikulogenesis diduga berdampak pada gangguan implantasi, namun masih didapatkan hasil yang tidak konsisten (40, 41).

Semua fakta diatas dapat dihipotesiskan bahwa pada endometriosis terjadi dominasi inflamasi dan ROS dilingkungan mikro peritoneum. Keadaan ini akan memicu perlekatan di organ panggul, selain itu akan menyebabkan gangguan folikulogenesis dengan hasil akhir penurunan kualitas oosit. Inflamasi dan ROS yang tinggi akan berdampak pada penurunan fungsi sperma dan pada gilirannya bila terjadi fertilisasi akan menghasilkan penurunan kualitas embrio. Walaupun kontroversi, terjadi gangguan reseptivitas endometrium pada perempuan dengan endometriosis sehingga berakibat kegagalan implantasi embrio. Semua keadaan patologis tersebut menerangkan bagaimana terjadi infertilitas pada endometriosis (Gambar 7.2).





# 8

## **Pemeriksaan dan Diagnosis Endometriosis**

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 8 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami cara pemeriksaan dan mampu menegakkan diagnosis endometriosis.*

Beberapa studi telah melaporkan terjadi keterlambatan diagnosis pada endometriosis. Di negara Jerman dan Australia keterlambatan diagnosis sekitar 10,4 tahun. Di Inggris dan Spanyol terjadi keterlambatan diagnosis 8 tahun, sedangkan di Irlandia dan Belgia keterlambatan sekitar 4-5 tahun. Terdapat beberapa penyebab keterlambatan diagnosis tersebut antara lain melakukan pemeriksaan yang tidak adekuat sehingga terjadi misdiagnosis, anggapan keluhan nyeri haid sebagai hal yang normal baik oleh penderita, keluarga maupun tenaga kesehatan dan penggunaan kontrasepsi sehingga mengaburkan diagnosis (1,3).

Persangkaan endometriosis harus dipikirkan apabila keluhan nyeri terjadi pada perempuan usia reproduksi dan terutama bila keluhan tersebut muncul secara siklik. Anamnesis dan pemeriksaan fisik terutama pemeriksaan panggul harus dikerjakan. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa pelaksanaan pemeriksaan saat haid akan meningkatkan diagnosis walaupun sering kali perempuan menolak diperiksa pada periode tersebut.

*European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* melalui *Guideline Development Group* membuat rekomendasi untuk manajemen endometriosis dengan memakai dasar interpretasi gradasi rekomendasi.

**Tabel 8.1** Gradasi rekomendasi dan bukti pendukung (3)

<b>Gradasi Rekomendasi</b>	<b>Bukti Pendukung</b>
A	Meta analisis, <i>review</i> sistematis atau multipel RCT ( <i>High quality</i> )
B	Meta analisis, <i>review</i> sistematis atau multipel RCT ( <i>moderate quality</i> ). single RCT, kasus-kontrol atau studi kohort ( <i>high quality</i> )
C	Single RCT, kasus-kontrol atau studi kohort ( <i>moderate quality</i> )
D	Studi non-analitik, laporan kasus atau serial kasus ( <i>high or moderate quality</i> )
GPP ( <i>Good Practice Point</i> )	Opini pakar

Anamnesis dan pemeriksaan untuk konfirmasi dugaan endometriosis adalah sebagai berikut.

**ANAMNESIS**

Ditanyakan keluhan nyeri yang berhubungan dengan haid. Keluhan panggul misal nyeri panggul, dismenore, dispareuni adalah keluhan klasik endometriosis. Studi di Brasil mendapatkan dismenorea sebagai keluhan utama pada 62% perempuan dengan endometriosis peritoneum. Keluhan nyeri tergantung pada lokasi lesi endometriosis.

Remaja putri dengan endometriosis berdasarkan tindakan diagnostik dengan laparoskopi didapatkan data 100% keluhan uterus nyeri kram, 67% nyeri siklik, 39% nyeri nonsiklik, 67% konstipasi/diare dan 31% nyeri menjalar ke kaki atau punggung. Ditanyakan juga keluhan infertilitas, termasuk sudah berapa lama usia pernikahan tanpa anak. Pada perempuan dengan keluhan infertilitas yang dilakukan laparoskopi didapat keluhan dismenorea sebagai prediktif utama diagnosis endometriosis.

Secara keseluruhan bukti yang mendukung keluhan sebagai dasar diagnosis endometriosis tidak cukup kuat dan tidak lengkap, namun walaupun bukti terbatas eksplorasi diagnosis endometriosis pada perempuan dengan keluhan di atas akan menghasilkan diagnosis lebih awal.

Berdasarkan berbagai data ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi sebagai berikut (1,3).

Para dokter atau klinisi sebaiknya mempertimbangkan diagnosis endometriosis bila didapatkan keluhan ginekologi misal: nyeri haid, nyeri panggul bukan saat haid, nyeri sanggama, infertilitas dan kelelahan	Rekomendasi GPP
---	-----------------

Sebaiknya dipertimbangkan juga diagnosis endometriosis pada perempuan usia reproduksi dengan keluhan non ginekologi, misal : dischezia, disuria, hematuria, perdarahan rektum dan nyeri bahu.	Rekomendasi GPP
---	-----------------

## PEMERIKSAAN FISIK DAN GINEKOLOGI

Pemeriksaan klinis pada perempuan dengan kecurigaan endometriosis meliputi pemeriksaan fisik panggul serta inspeksi dan palpasi abdomen. Pemeriksaan vagina dilakukan dengan perabaan pembesaran ovarium/endometrioma/kista di adneksa. Pemeriksaan rektal atau colok dubur mengevaluasi nodul di daerah kavum douglasi dan sakrouterina yang sering disertai rasa nyeri. Didapatkan uterus *fixed* dan retrofleksi yang disebabkan karena perlekatan organ panggul dan *deeply infiltrating disease*. Secara keseluruhan bukti yang mendukung pemeriksaan klinis untuk penentuan diagnosis endometriosis tidak cukup kuat, karena sebagian besar didapatkan dari studi kohort (1, 2, 3).

Dalam rangka prediksi keberadaan dan lokasi lesi endometriosis, ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi saat pemeriksaan klinis sebagai berikut.

Para klinisi atau dokter sebaiknya melakukan pemeriksaan fisik pada semua perempuan dengan kecurigaan endometriosis. Apabila pemeriksaan vagina tidak memungkinkan dilakukan misal pada remaja yang belum menikah, pemeriksaan rektal sebaiknya dilakukan untuk diagnosis endometriosis	Rekomendasi GPP
---	-----------------

Diagnosis <i>deep endometriosis</i> dipertimbangkan apabila pada pemeriksaan klinis didapatkan indurasi atau nodul pada dinding rektovagina atau pada fornix posterior vagina	Rekomendasi C
---	---------------

Diagnosis <i>ovarian endometriosis</i> dipertimbangkan apabila didapatkan massa pada adneksa	Rekomendasi C
--	---------------

## LAPAROSKOPI UNTUK DIAGNOSIS ENDOMETRIOSIS

Sampai saat ini metode definitif untuk diagnosis endometriosis termasuk penentuan stadium dan evaluasi kekambuhan pascaterapi adalah visualisasi langsung dengan pembedahan. Sebagian besar tindakan visualisasi tersebut menggunakan laparoskopi yaitu tindakan pembedahan di abdomen atau panggul menggunakan insisi kecil 0,5–1,5 cm dengan memasukkan kamera ke dalamnya. Laparoskopi dapat dilakukan untuk diagnostik dan sekaligus dapat untuk tindakan operasi (1,2,3). Saat mengerjakan tindakan laparoskopi sebaiknya melakukan pemeriksaan secara sistematis, meliputi 1) pemeriksaan uterus dan adneksa, 2) peritoneum dan fossa ovarium, plika vesiko-uterina, kavum douglasi dan daerah pararektal, 3) rektum dan sigmoid, 4) apendiks dan caecum dan 5) diafragma. Pemeriksaan laparoskopi dengan kualitas bagus seperti diatas dapat dilakukan hanya dengan memakai satu lubang sekunder untuk memasukkan *grasper* guna menyingkirkan usus yang menghalangi visualisasi atau *fluid suction* guna memastikan seluruh kavum douglasi terevaluasi (1, 3).

Sampai saat ini tindakan laparoskopi dengan atau tanpa konfirmasi histologi telah banyak digunakan untuk diagnosis atau menyingkirkan keberadaan endometriosis. Jadi bila anamnesis dan pemeriksaan klinis telah mengarah ke dugaan endometriosis, sebaiknya dilakukan laparoskopi untuk inspeksi visualisasi lesi endometriosis yang sampai saat ini masih merupakan cara penentuan diagnosis definitif. Saat laparoskopi ditentukan stadium endometriosis, digunakan cara klasifikasi *revised America Fertility Society*.

Terdapat tiga tipe lesi endometriosis yang terlihat saat visualisasi dengan laparoskopi, yaitu (42,43).

### 1. Lesi superfisial

Lesi berlokasi di peritoneum dan permukaan ovarium. Lesi dapat berbentuk *blue-black powder burn*, *subtle lesion: petechial, vesicular, polypoid dan haemorrhagic lesion*.

### 2. Kista endometriosis atau endometrioma

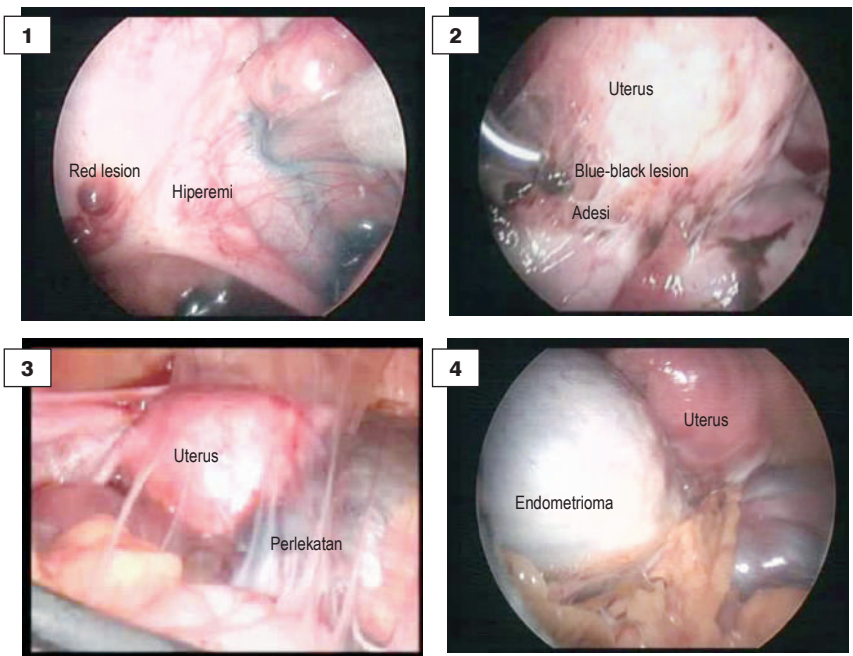
Lesi endometriosis berbentuk kista berisi cairan kecoklatan kental yang mengelompok pada permukaan peritoneum (fossa ovarium). Endometrioma terbentuk akibat invaginasi korteks ovarium setelah terjadi akumulasi debris darah haid.

### 3. *Deep infiltrating endometriosis* atau lesi infiltrasi dalam

Lesi endometriosis melakukan infiltrasi lebih dari 5 mm di bawah permukaan peritoneum, dapat juga penetrasi atau melekat pada struktur lain, misalnya kandung kencing, usus, ureter dan vagina.

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi saat pemeriksaan laparoskopi sebagai berikut(1,3).

Para dokter atau klinisi sebaiknya melakukan laparoskopi untuk diagnosis endometriosis, walaupun tidak ada bukti bahwa positif endometriosis dengan laparoskopi tanpa pemeriksaan histologi membuktikan keberadaan endometriosis	Rekomendasi GPP
Sebaiknya dilakukan konfirmasi histologi pada kasus laparoskopi dengan positif endometriosis, karena histologis positif memperkuat diagnosis endometriosis walaupun hasil histologis negatif tidak dapat mengeksklusi endometriosis	Rekomendasi GPP
Sebaiknya dilakukan pemeriksaan histologi pada kasus endometrioma/kista endometriosis dan <i>Deep Infiltrating Endometriosis</i> untuk mengeksklusi keganasan	Rekomendasi GPP



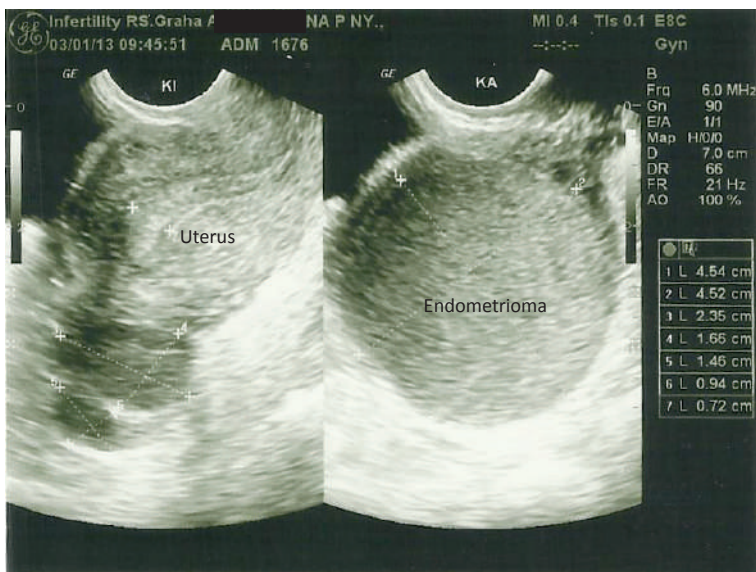
**Gambar 8.1** Lesi endometriosis di peritoneum, uterus dan ovarium. (1) Tampilan lesi merah dan hiperemi di peritoneum. (2) Tampilan *blue-black lesion* dan adesi di uterus. (3) Perlekatan (adesi) di uterus. (4) Kista endometriosis (endometrioma) di ovarium. (Dokumentasi Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya)

## USG TRANSVAGINA UNTUK DIAGNOSIS KISTA ENDOMETRIOSIS

Kista endometriosis atau endometrioma adalah kista ovarium yang terbanyak ditemukan saat operasi dan menjadi penyebab morbiditas paling banyak di bidang ginekologi. Endometrioma dideteksi menggunakan USG transvagina dengan gambaran *ground-glass*, homogen, internal *echo* difus dengan latar belakang *hipoechoic* (43).

Suatu *review* sistematis melibatkan 1257 kasus tumor adneksa dengan menggunakan USG transvagina didapatkan 13–38% adalah endometriosis. Berdasarkan data tersebut penggunaan USG transvagina untuk deteksi endometrioma mempunyai sensitivitas 64–89%, spesivisitas 89–100%, *likelihood ratio* (LR)+ 7,6–29,8 dan LR- 0,1–0,4.

Penggunaan USG transvagina untuk deteksi endometrioma mempunyai keuntungan, yaitu tidak tergantung pada operator dan dapat digunakan secara lebih luas.



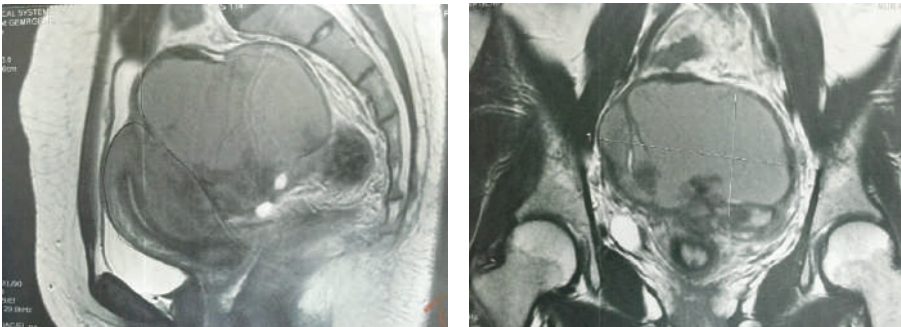
**Gambar 8.2** Kista endometriosis (endometrioma) dengan pemeriksaan USG transvagina dengan gambaran homogen, internal *echo* difus dengan latar belakang *hipoechoic*. (Dokumentasi Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya)

ESHRE Guideline Development Groups memberikan rekomendasi untuk diagnosis endometrioma sebagai berikut (3).

Klinisi direkomendasikan menggunakan USG transvagina untuk diagnosis atau eksklusi endometrioma ovarium	Rekomendasi A
---	---------------

**PENGUNAAN MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)**

Pemeriksaan MRI merupakan salah satu modalitas pencitraan noninvasif untuk pemeriksaan patologi di panggul yang saat ini mulai banyak digunakan. Telah dilakukan evaluasi penggunaan MRI untuk deteksi endometriosis peritoneum pada 44 perempuan dengan kecurigaan endometriosis. Dengan memakai laparoskopi sebagai alat baku emas, MRI dapat mendeteksi endometriosis sebesar 86% sehingga sensitivitas 69%, spesivitas 75%, LR+ 2,76 dan LR- 0,41. Hasil tersebut menunjukkan LR terlalu rendah untuk menjustifikasi penggunaan MRI untuk diagnostik endometriosis peritoneum (1, 3). Penggunaan MRI pada kasus yang lebih berat, yaitu *deep* endometriosis didapatkan hasil LR+ 12,0–41,7 sehingga disimpulkan MRI merupakan alat diagnostik yang bagus untuk prediksi *deep* endometriosis. Perlu dicatat bahwa penggunaan MRI membutuhkan biaya mahal sehingga tidak dianggap sebagai alat diagnostik yang *cost-effective* (1,3).



**Gambar 8.3** Kista endometriosis dengan pemeriksaan MRI (Dokumentasi Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya)



ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan MRI untuk diagnosis endometriosis sebagai berikut (3).

Klinisi direkomendasikan untuk berhati-hati menggunakan MRI untuk diagnosis atau eksklusi endometriosis peritoneum karena belum didapatkan bukti keuntungan yang cukup.	Rekomendasi D
---	---------------

## PENGUNAAN PENANDA TUMOR CA-125.

CA-125 (*cancer antigen-125* atau *carbohydrate antigen-125*) adalah protein yang pada manusia disandi oleh gen MUC(*mucin*)-16. MUC-16 merupakan anggota famili glikoprotein *mucin*. CA-125 serum diaplikasikan sebagai penanda tumor (*tumor marker*) untuk deteksi kanker ovarium atau penyakit jinak lain.

Pemeriksaan laboratorium menggunakan penanda CA-125 serum sering dilakukan pada endometriosis, tetapi bila dibandingkan dengan laparoskopi CA-125 tidak mempunyai nilai diagnostik. Panduan RCOG menyebutkan CA-125 mempunyai nilai yang terbatas untuk penapisan maupun untuk diagnostik.

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi untuk penggunaan CA-125 pada diagnosis endometrioma sebagai berikut (1,3).

Klinisi direkomendasikan tidak menggunakan penanda tumor ( <i>biomarker</i> ) imunologi termasuk CA-125 untuk diagnosis endometriosis	Rekomendasi A
---	---------------

# 9

## Klasifikasi Endometriosis

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 9 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami cara klasifikasi dan penentuan stadium endometriosis.*

Berbagai macam usaha telah dilakukan dalam rangka mengklasifikasi stadium yang berbeda pada endometriosis, dengan harapan dapat membandingkan hasil pengobatan secara akurat. Saat ini terdapat beberapa klasifikasi endometriosis yang telah dibuat oleh para ahli. Namun belum ada satu klasifikasi pun yang dapat diterima dengan baik karena masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan. Kemajuan sangat berarti didapatkan dengan penggunaan laparoskopi untuk membuat klasifikasi. Laparoskopi merupakan baku emas untuk diagnostik dan penentuan stadium endometriosis. Konfirmasi histologi dan patologi anatomi merupakan cara yang esensial untuk diagnostik endometriosis. *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) telah mengembangkan klasifikasi untuk menentukan stadium endometriosis saat laparoskopi. Berat ringan stadium endometriosis ditentukan dengan keberadaan dan lokasi lesi serta keterlibatan organ yang ditentukan dengan visualisasi saat laparoskopi. Terdapat empat stadium, yaitu minimal, ringan, sedang dan berat (40).

*American Fertility Society* (AFS), saat ini dikenal sebagai ASRM membuat klasifikasi sejak tahun 1979 dan telah banyak digunakan, namun dalam perjalanan kemudian disempurnakan lagi pada tahun 1996 menjadi *revised AFS* berdasarkan hasil patologi yang didapat dan kelainan endometriosis sebagai prediksi kemungkinan terjadi kehamilan sesudah pengobatan.

**Tabel 9.1** Stadium dan skor klasifikasi endometriosis (44)

Stadium	Klasifikasi	Skor
1	Endometriosis minimal	1-5
2	Endometriosis ringan	6-15
3	Endometriosis sedang	16-40
4	Endometriosis berat	>40

Klasifikasi ini lebih ditekankan pada hubungan berat ringan endometriosis dengan infertilitas. Digunakan sistem skor dengan memperhatikan kelainan berupa progresivitas implan endometriosis dan perlekatan pada peritoneum, ovarium, tuba dan kavum douglasi. Klasifikasi AFS mempunyai keterbatasan yaitu tidak mempunyai nilai prediksi untuk nyeri (44).

Berdasarkan skor pada klasifikasi AFS yang sudah direvisi ini endometriosis dibagi menjadi empat stadium ( Tabel 9.1).

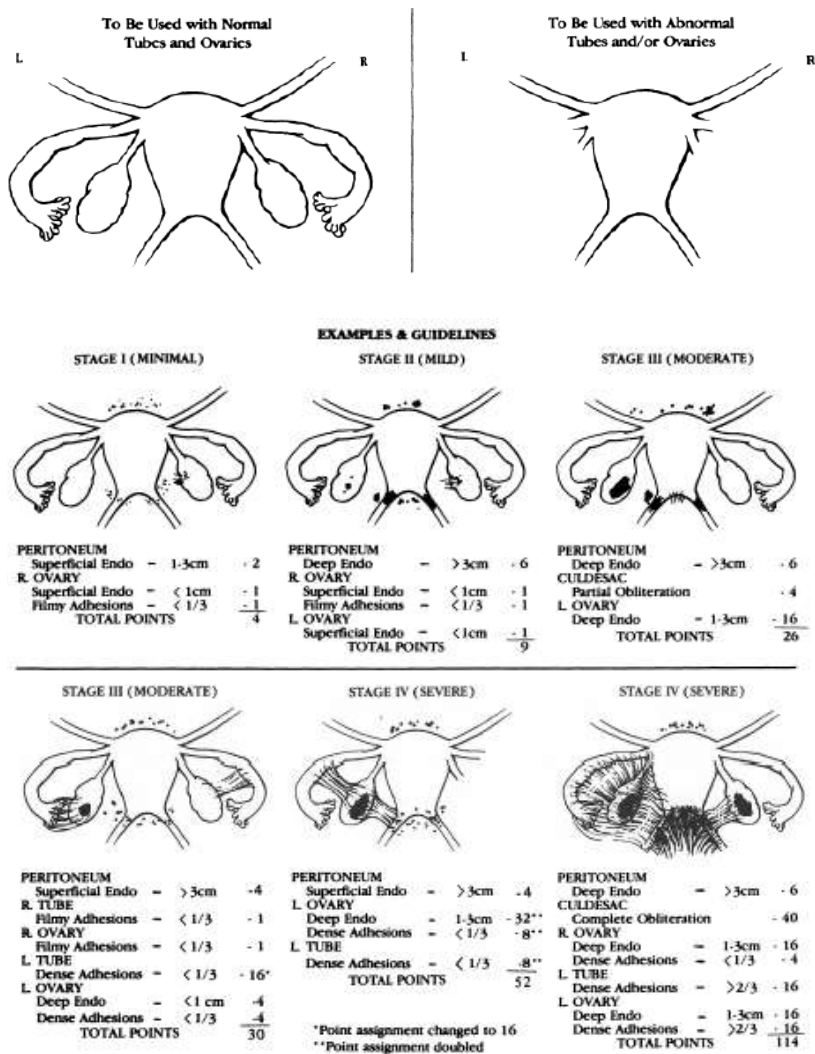
Ternyata pada penatalaksanaan klinis klasifikasi ASRM terbatas kegunaannya karena stadium tersebut tidak berkorelasi dengan keluhan pasien. Penting untuk diperhatikan bahwa diagnosis dan deskripsi penyakit endometriosis sangat subyektif dan bervariasi antar klinisi, karena itu dokumentasi dengan video saat laparoskopi akan membuat hasil klasifikasi menjadi objektif.



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____	Date _____
Stage I (Minimal) - 1-5	Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
Stage II (Mild) - 6-15	Recommended Treatment _____
Stage III (Moderate) - 16-40	Prognosis _____
Stage IV (Severe) - >40	
Total _____	

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
OVARY	Deep	2	4	6
	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
POSTERIOR CULDESAC OBSTRUCTION	Partial	4		
	Complete	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
TUBE	Deep	4	8	16
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Deep	4*	8*	16



**Gambar 9.1** Klasifikasi endometriosis menurut revisi AFS/ASRM 1996



# 10

## Penanganan Nyeri Endometriosis

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 10 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami penanganan klinis nyeri endometriosis.*

Endometriosis adalah penyakit kronis yang menyebabkan keluhan nyeri dan/atau infertilitas dengan beban morbiditas yang tidak sama antarpenderita, karena itu sebaiknya penanganan endometriosis bersifat individual dan diarahkan untuk memperbaiki kualitas hidup. Pemilihan modalitas terapi dilakukan berdasarkan banyak faktor, antara lain berat ringan penyakit, macam dan berat keluhan, keinginan untuk hamil dan usia penderita. Berikut akan dijelaskan penanganan mengatasi keluhan endometriosis dengan lebih fokus pada keluhan nyeri (1, 3, 44).

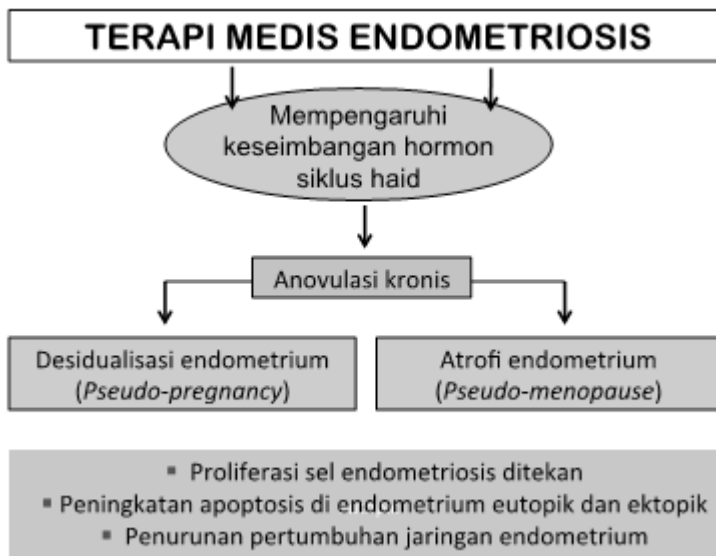
### **PENANGANAN NYERI ENDOMETRIOSIS**

Endometriosis didapatkan pada 60–80% penderita dengan nyeri panggul yang apabila tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan penurunan kualitas hidup. Terapi medis yang melibatkan berbagai obat hormon dan analgetika telah digunakan untuk mengatasi nyeri endometriosis, selain itu pembedahan dengan beberapa teknik tindakan juga telah banyak dipakai. Berikut akan didiskusikan penanganan nyeri endometriosis beserta bukti dan rekomendasi (45).

## TERAPI MEDIS UNTUK NYERI ENDOMETRIOSIS

Terapi medis telah disepakati dan diterima sebagai salah satu pengobatan untuk endometriosis. Obat yang dipakai pada terapi medis ditujukan untuk menekan hormon steroid ovarium yaitu estrogen, agar terjadi kondisi hipoestrogen sehingga menyebabkan atrofi lesi endometrium ektopik. Pemberian terapi medis akan memengaruhi kondisi keseimbangan hormon pada siklus haid sehingga terjadi anovulasi kronis dan amenore yang selanjutnya akan menginduksi desidualisasi endometrium hingga menimbulkan keadaan *pseudo-pregnancy*. Selain itu akan memicu atrofi endometrium hingga timbul *pseudo-menopause*. Keadaan patologis yang terjadi di endometrium eutopik dan ektopik akan berdampak pada penekanan sel endometrium, peningkatan apoptosis dan penurunan pertumbuhan jaringan endometrium. Gambaran di atas menjadi dasar terapi medis yang dipakai untuk menekan pertumbuhan sehingga terjadi regresi lesi endometriosis (46, 47).

Beberapa obat telah dipakai untuk terapi medis endometriosis, yaitu obat-obat hormon antara lain pil kontrasepsi kombinasi, progestogen, danazol, agonis GnRH, *aromatase inhibitor*. Seperti diketahui endometriosis merupakan penyakit *estrogen-dependent disease* sehingga supresi hormon



**Gambar 10.1** Mekanisme kerja terapi medis endometriosis

estrogen menjadi dasar penting untuk pengobatan keluhan penyakit endometriosis. Semua obat tersebut bertujuan menekan pertumbuhan dan aktivitas lesi endometriosis (3,46,47).

**PIL KONTRASEPSI KOMBINASI**

Pil kontrasepsi kombinasi telah dipakai secara luas untuk mengatasi keluhan dismenore dan nyeri panggul terkait dengan endometriosis. Pengobatan ini menunjukkan hasil yang efektif, aman dan dapat diterima untuk pengobatan dismenorea dan nyeri panggul terkait endometriosis pada perempuan yang tidak menginginkan anak (47). Penelitian membandingkan pil kontrasepsi kombinasi dosis rendah (etinil estradiol 20 ug dan desogestrel 150 ug) dengan agonis GnRH Goserelin selama enam bulan didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan untuk dismenore dan dispareuni atau nyeri sanggama. *Review Cochrane* menyatakan bahwa pengobatan dengan pil kontrasepsi kombinasi efektif untuk mengatasi keluhan endometriosis namun disebutkan bahwa jumlah kasus terbatas dan data tersebut terbatas enam bulan saja (3).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi untuk terapi medis pil kontrasepsi kombinasi sebagai berikut (1,3).

Klinisi dapat mempertimbangkan menggunakan pil kontrasepsi kombinasi untuk mengatasi keluhan endometriosis dismenore dan dispareuni	Rekomendasi B
---	---------------

Klinisi dapat memberikan pil kontrasepsi kombinasi secara kontinu untuk mengatasi dismenore	Rekomendasi C
---	---------------

**PROGESTOGEN**

Progestogen merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan untuk terapi endometriosis termasuk di antaranya adalah medroksi progesteron asetat (MPA) dan derivat nortestosteron (misal levonorgestrel, noretindron asetat, dan dienogest). Pada dosis yang tepat progestogen dapat menginduksi anovulasi dan keadaan hipoestrogen, selanjutnya akan menyebabkan desidualisasi serta atrofi endometrium eutopik dan juga ektopik. Mekanisme lain yang mendasari kerja progestogen untuk terapi endometriosis, yaitu supresi Matrix metalioproteinase (MMP), suatu ezim



yang berguna untuk pertumbuhan dan implantasi lesi endometriosis. Selain itu progestogen juga mampu menekan proses angiogenesis (48).

Pada studi observasional pengobatan endometriosis didapatkan hasil MPA 100 mg, didrogesteron 40 mg dan noretindron asetat dapat mengatasi nyeri endometriosis sampai 70–100%. Suatu meta-analisis membandingkan MPA, danazol, kombinasi danazol+pil kontrasepsi, dan agonis GnRH didapatkan hasil bahwa MPA sama efektif dengan terapi yang lain dalam mengobati nyeri endometriosis. Di samping itu, suatu studi dengan randomisasi menyimpulkan bahwa dienogest 2 mg lebih bagus dibandingkan plasebo tetapi tidak berbeda dengan GnRH agonis dalam mengatasi nyeri endometriosis (48). Dienogest, suatu *hybrid progesterone* yang merupakan kombinasi derivat 19 nor-testosteron dan progesteron saat ini mulai banyak dipakai untuk mengatasi nyeri endometriosis dengan keuntungan tidak terjadi efek hipoestrogen walaupun masih diperlukan bukti lebih lanjut.

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi untuk terapi medis progestagen sebagai berikut (1,3).

Direkomendasikan menggunakan progestogen (medroksi progesteron asetat, dienogest, siproteron asetat, noretisteron asetat atau danazol) atau anti progestogen (gestrinone) sebagai salah satu pilihan untuk mengatasi nyeri endometriosis	Rekomendasi A
Direkomendasikan bahwa saat menggunakan progestogen klinisi diharapkan memperhatikan efek samping terutama trombosis dan androgenik	Rekomendasi GPP
Klinisi dapat mempertimbangkan penggunaan IUD-Levonorgestrel untuk mengatasi nyeri endometriosis	Rekomendasi B

## DANAZOL

Danazol adalah derivat 17-etiniltestosteron dan bekerja dengan cara menghambat lonjakan LH dan steroidogenesis serta meningkatkan kadar *free testosterone*. Pemakaian Danazol menimbulkan efek samping hiperandrogen yang dapat berupa hirsutisme, jerawat, peningkatan berat badan dan perubahan suara menjadi lebih berat seperti suara laki-laki (48).

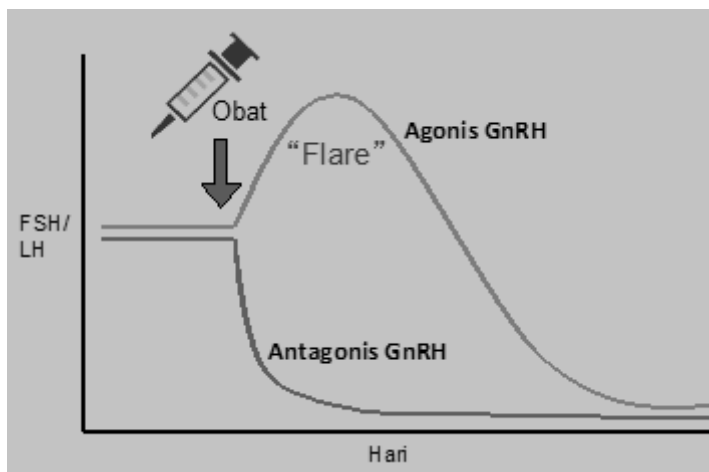
Danazol 200 mg 3x1 diberikan secara oral, telah dipakai cukup lama untuk mengatasi nyeri endometriosis dengan hasil lebih efektif dibandingkan

plasebo. Dalam mengatasi keluhan nyeri endometriosis tersebut ternyata Danazol sama baik dengan GnRH agonis tetapi karena efek samping hiperandrogen menyebabkan toleransi penerimaan penggunaanya lebih rendah (48). Bila tersedia terapi medis yang lain, sebaiknya pemakaian Danazol dihindari.

## ANALOG GNRH

*Analog gonadotropin-releasing hormone (GnRH)* tersedia dalam dua bentuk, yaitu agonis GnRH dan antagonis GnRH. Kedua sediaan tersebut telah digunakan untuk terapi nyeri endometriosis namun agonis GnRH lebih lama dipakai dan memberikan hasil yang efektif untuk mengatasi nyeri.

Agonis GnRH merupakan bentuk modifikasi dari GnRH endogen yang bekerja dengan menempati reseptor di hipofisis tapi mempunyai waktu paruh lebih panjang dibandingkan GnRH *native*. Pada awal menempati reseptor di hipofisis agonis GnRH akan memicu peningkatan produksi (*flare-up*) hormon gonadotropin (FSH dan LH) dan bila pemberian berlanjut agonis GnRH akan menyebabkan *down-regulation* poros hipofisis-ovarium sehingga terjadi hipoestrogen (48).



**Gambar 10.2** Beda kerja agonis dan antagonis GnRH. Pemberian agonis GnRH pada awal akan terjadi peningkatan produksi gonadotropin (FSH/LH), peningkatan awal ini disebut *flare-up* kemudian selanjutnya terjadi *down-regulation*. Pada pemberian antagonis GnRH akan terjadi kompetisi di reseptor GnRH dan langsung timbul penekanan hingga segera terjadi hipoestrogen.

Untuk terapi mengatasi nyeri endometriosis pemberian agonis GnRH akan menginduksi amenore dan atrofi endometrium ektopik secara progresif. Pemberian agonis GnRH dapat dilakukan secara semprot hidung setiap hari (nafarelin asetat 200 mcg) dan injeksi formula jangka pendek yang disuntikkan setiap hari (Buserelin asetat 1 mg) atau injeksi formula jangka panjang yang disuntikkan setiap 1–3 bulan sekali (Leuprolide asetat 3,75 mg). Analisis Cochrane menyimpulkan bahwa hasil pemberian agonis GnRH untuk mengatasi nyeri endometriosis lebih efektif dibandingkan plasebo tetapi memberikan hasil yang sama dengan pemberian Danazol dan IUD levonorgestrel. Pada analisis evaluasi jangka panjang selama 6 bulan terhadap pemberian agonis GnRH didapatkan 53% kekambuhan setelah 2 tahun pemberian agonis GnRH.

Efek samping utama keadaan hipoestrogen akibat pemberian agonis GnRH, yaitu *hot-flushes*, vagina kering, penurunan libido, perubahan mood, nyeri kepala dan depleksi densitas tulang. Untuk menghindari efek hipoestrogen terutama penurunan masa tulang dianjurkan pemberian agonis GnRH tidak lebih dari 6 bulan. Selain itu agar jangka waktu pengobatan agonis GnRH dapat lebih panjang dan tetap terhindar dari efek hipoestrogen sebaiknya pengobatan agonis GnRH dilakukan bersama dengan pemberian terapi *add-back*. Terapi *add-back* didasarkan pada *estrogen threshold hypothesis*, yaitu pemberian estrogen dosis rendah ditujukan untuk mengatasi keluhan hipoestrogen, tetapi tidak menstimulasi pertumbuhan endometriosis. Sediaan yang sering digunakan adalah norethindrone asetat atau kombinasi estrogen dan progesteron (48).

Antagonis GnRH dipakai juga untuk mengatasi nyeri endometriosis walaupun jumlah kasus endometriosis yang dilibatkan belum banyak. Antagonis GnRH akan menduduki reseptor GnRH di hipofisis secara kompetisi dan selanjutnya akan langsung bekerja menekan produksi gonadotropin sehingga segera tercapai kondisi hipoestrogen. Elagolix, salah satu sediaan antagonis GnRH oral telah dicoba digunakan untuk mengurangi nyeri endometriosis pada 137 perempuan yang positif endometriosis dengan laparoskopi. Hasil penggunaan Elagolix 150 mg tiap hari didapatkan penurunan skala dismenore, nyeri panggul dan dispareuni dibandingkan dengan plasebo (49).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi untuk terapi medis dengan agonis GnRH sebagai berikut (1,3).

Direkomendasikan menggunakan agonis GnRH sebagai salah satu pilihan untuk mengatasi nyeri endometriosis, walaupun bukti terkait dosis dan lama waktu pemberian masih terbatas	Rekomendasi A
Direkomendasikan memberi terapi <i>add-back</i> bersamaan dengan dimulai pengobatan agonis GnRH dengan tujuan mencegah keluhan hipoestrogen dan berkurangnya massa tulang selama terapi	Rekomendasi A
Direkomendasikan untuk mempertimbangkan dengan cermat pemberian agonis GnRH pada perempuan usia muda dan remaja karena belum tercapai densitas masa tulang maksimal	Rekomendasi GPP

## AROMATASE INHIBITOR

*Aromatase inhibitor* telah diteliti kegunaannya sebagai obat untuk mengatasi nyeri endometriosis yaitu dengan cara menekan ekspresi enzim aromatase P450 yang berfungsi sebagai katalisator konversi androgen menjadi estrogen. Tidak di semua negara tersedia obat *aromatase inhibitor*, yang paling sering ditemui adalah *aromatase inhibitor* generasi ketiga yaitu letrozole dan anastrozole. *Aromatase inhibitor* berkompetisi dengan androgen untuk menduduki reseptor aromatase (48).

Pada review sistematik yang melibatkan tujuh studi tentang penggunaan *aromatase inhibitor* untuk nyeri endometriosis didapatkan bahwa Letrozole 2,5 mg kombinasi dengan norethisteron asetat atau desogestrel, dan Anastrozole 1 mg kombinasi dengan pil kontrasepsi mampu menurunkan nyeri endometriosis secara bermakna. Efek samping pemberian *aromatase inhibitor* adalah hipoestrogen berupa vagina kering, *hot-flushes* dan penurunan massa tulang (1,3).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi untuk terapi medis *aromatase inhibitor* sebagai berikut (1,3).

Pada perempuan dengan keluhan nyeri endometriosis yang refrakter dengan terapi medis lain atau dengan terapi bedah, klinisi dapat mempertimbangkan penggunaan <i>aromatase inhibitor</i> yang dikombinasi dengan pil kontrasepsi kombinasi, progestogen dan agonis GnRH untuk mengurangi keluhan nyeri tersebut	Rekomendasi B
---	---------------

**ANALGETIKA**

Telah diketahui bahwa nyeri merupakan keluhan utama endometriosis. Telah terbukti pula bahwa kadar prostaglandin meningkat pada zaliir peritoneum dan jaringan endometriosis perempuan penderita endometriosis. Karena itu tidak mengherankan bila obat antiprostaglandin, yaitu *non-steroid antiinflammation drug* (NSAIDs) dipakai secara luas di lapangan sebagai analgetika. Walaupun telah dipakai secara luas sebagai terapi lini pertama nyeri endometriosis, namun tidak semua data mendukung penggunaan NSAID untuk endometriosis. Terdapat satu bukti mendukung NSAID mempunyai efek positif untuk mengatasi dismenore primer (1,3).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan analgetik untuk terapi medis endometriosis sebagai berikut (1,3).

Direkomendasikan mempertimbangkan penggunaan NSAID atau analgetik jenis lain untuk mengatasi nyeri endometriosis	Rekomendasi GPP
--	-----------------

**TERAPI EMPIRIS UNTUK NYERI ENDOMETRIOSIS**

Pada pembicaraan terapi medis untuk nyeri endometriosis semua difokuskan pada kasus yang telah didiagnosis endometriosis, sedangkan penelitian mengevaluasi terapi nyeri pada kasus yang belum terdiagnosis endometriosis belum dilakukan. Diagnosis endometriosis membutuhkan tindakan invasif laparoskopi sehingga tidak semua penderita menyetujui. Selain itu kemudahan mendapatkan kontrasepsi hormon menyebabkan jalan pintas untuk terapi endometriosis (1,3).

Terapi empiris adalah terapi medis yang diberikan kepada penderita endometriosis berdasar observasi dan pengalaman dokter. Penegakan diagnosis endometriosis membutuhkan beberapa tingkat yaitu anamnesis, pemeriksaan fisik/ginekologi, pemeriksaan pencitraan dengan USG/MRI, tindakan laparoskopi dan histologi. Khusus untuk tindakan laparoskopi membutuhkan pembiusan, memerlukan biaya yang tidak murah bahkan berisiko morbiditas dan mortalitas serta mempunyai nilai prediksi positif hanya 43–45%. Timbul pertanyaan apakah diagnosis endometriosis harus mahal, invasif dan apakah keuntungan mengetahui diagnosis endometriosis. Bila dilakukan terapi empiris akan lebih sederhana, aman, efek samping minimal, efektif, dan murah.

Sebelum memulai terapi empiris sebaiknya penyebab lain keluhan nyeri panggul dievaluasi terlebih dahulu sehingga laparoskopi untuk diagnosis sekaligus terapi endometriosis dilakukan setelah tidak didapatkan respons penurunan keluhan nyeri dengan terapi medis atau terapi hormon. Namun perlu diketahui bahwa respons terapi empirik dengan terapi hormon tidak selalu mencerminkan ada atau tidaknya endometriosis. Perlu juga ditekankan bahwa pemberian pil kontrasepsi kombinasi pada remaja dengan keluhan nyeri panggul tanpa diagnosis definitif endometriosis berkontribusi pada keterlambatan diagnosis endometriosis (1,3).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi empiris untuk nyeri endometriosis sebagai berikut (1,3).

Kepada perempuan dengan keluhan dicurigai disebabkan endometriosis direkomendasikan untuk diberikan terapi empiris berupa analgetik adekuat, pil kontrasepsi kombinasi atau progestogen dan diikuti dengan pemberian penjelasan secara menyeluruh.	Rekomendasi GPP
--	--------------------

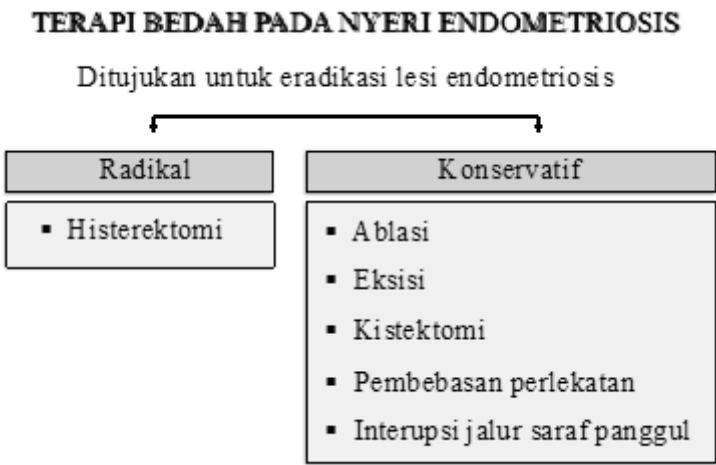
**TERAPI BEDAH UNTUK NYERI ENDOMETRIOSIS**

Endometriosis memiliki berbagai bentuk lesi dengan gambaran yang unik, dapat menjadi kronis dan mudah kambuh sehingga walaupun telah dilakukan tindakan pembedahan lesi mikroskopis dapat berlanjut menjadi aktif. Keluhan penderita seringkali tidak berkorelasi dengan ukuran lesi dan stadium endometriosis. Penanganan endometriosis ditujukan untuk 1) mengatasi nyeri, 2) memperbaiki fertilitas, 3) mengatasi progresivitas penyakit dan 4) mencegah kekambuhan (50).

Penanganan endometriosis bersifat individual, artinya apa yang dikerjakan saat terapi bedah tidak sama antara penderita satu dengan yang lain. Remaja dengan endometriosis stadium ringan dan masih belum mengharapkan anak disarankan menggunakan terapi medis untuk supresi dan kontrol nyeri dengan meminimalkan intervensi bedah. Untuk perempuan usia reproduksi dengan endometriosis stadium berat dan mengharapkan segera punya anak pilihan terapi yang tepat adalah pembedahan konservatif dengan laparoskopi, kemudian dilanjutkan dengan terapi infertilitas spesifik menggunakan fertilisasi *in vitro* (46). Secara umum tindakan bedah pada endometriosis dibagi menjadi dua, yaitu secara radikal dan konservatif. Tindakan radikal berupa histerektomi dilakukan bila sudah tidak berpikir

untuk menambah anak, sedangkan tindakan konservatif bila kesuburan atau keinginan mempunyai anak masih menjadi pertimbangan.

Jenis tindakan yang dilakukan pada pembedahan konservatif untuk mengatasi nyeri endometriosis dapat berupa: eliminasi lesi endometriosis, pembebasan perlekatan dengan preservasi uterus dan ovarium yang ditujukan untuk restorasi anatomi organ genitalia dan yang terakhir dapat dilakukan tindakan interupsi jalur saraf panggul yang berguna untuk kontrol nyeri. Modalitas pembedahan awalnya dilakukan secara laparotomi terbuka, namun dengan perkembangan teknologi endoskopi mulai berubah menggunakan teknik laparoskopi. Berdasarkan data yang ada tindakan pembedahan laparoskopi dan laparotomi sama efektif untuk mengatasi nyeri endometriosis. Laparoskopi operatif lebih efektif untuk mengatasi nyeri pada semua stadium endometriosis dibandingkan dengan hanya dilakukan laparoskopi diagnostik saja. Keuntungan laparoskopi adalah kejadian nyeri pascatindakan lebih sedikit, lama rawat lebih pendek dan waktu pemulihan lebih cepat (1,3).



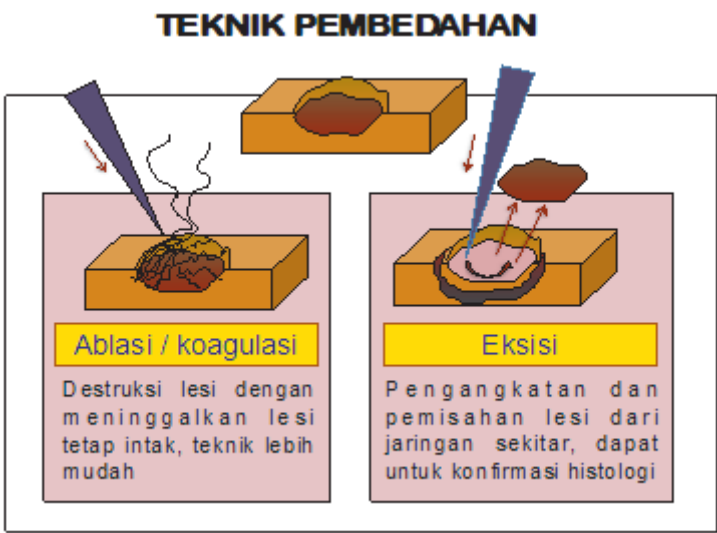
**Gambar 10.3** Teknik pembedahan untuk mengatasi nyeri endometriosis dibagi menjadi dua yaitu radikal dan konservatif

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi bedah pada endometriosis sebagai berikut (1,3).

Bila diagnosis endometriosis ditegakkan saat laparoskopi, direkomendasikan langsung melakukan terapi bedah pada lesi endometriosis, karena tindakan bedah ini sangat efektif untuk mengurangi nyeri endometriosis ( <i>see and treat</i> )	Rekomendasi A
--	---------------

**PERBEDAAN TEKNIK ABLASI DAN EKSISI**

Eliminasi lesi endometriosis dengan laparoskopi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu teknik ablası dan/atau eksisi (1,3). Teknik ablası adalah tindakan bedah destruksi lesi endometriosis dengan koagulasi menggunakan sumber tenaga termal. Teknik ablası juga dapat dilakukan memakai cara vaporisasi dengan sumber tenaga laser. Destruksi akan merusak lesi sehingga tidak tersedia spesimen untuk konfirmasi pemeriksaan histologi-patologi. Eksisi, yaitu tindakan bedah mengangkat lesi endometriosis dengan cara memotong dan memisahkan lesi dari jaringan sekitar menggunakan gunting dengan sumber termal atau laser. Teknik eksisi tidak merusak lesi endometriosis sehingga spesimen lesi dapat digunakan untuk konfirmasi pemeriksaan histologi-patologi (1,3,50).



**Gambar 10.4** Perbedaan teknik ablası dan eksisi



Tindakan eksisi diperkirakan lebih efektif namun membutuhkan keterampilan operator yang prima mengingat terdapat risiko trauma pada organ vital misal usus, kandung kencing dan ureter di bawah lesi yang dieksisi. Selain itu eksisi membutuhkan waktu lebih lama dibandingkan tindakan ablasi.

Berdasarkan data hasil studi randomisasi disebutkan bahwa tindakan ablasi dan eksisi sama efektif untuk mengatasi nyeri panggul pada perempuan dengan endometriosis ringan, namun eksisi lebih dipilih dengan pemikiran ketersediaan spesimen untuk konfirmasi histologi-patologi (1,3,50).

Data penelitian kami di Klinik Fertilitas Graha Amerta Surabaya menunjukkan bahwa tindakan ablasi cukup efektif mengurangi keluhan nyeri pada penderita endometriosis. Didapatkan perbedaan bermakna keluhan nyeri setelah dilakukan ablasi dengan laparoskopi, yaitu 70% keluhan hilang, 23,5% keluhan berkurang dan 6,5% keluhan nyeri tetap tidak berubah dibandingkan dengan hanya dilakukan laparoskopi diagnostik saja, yaitu 32% keluhan hilang, 36% keluhan berkurang dan 32% keluhan nyeri tetap tidak berubah (51).

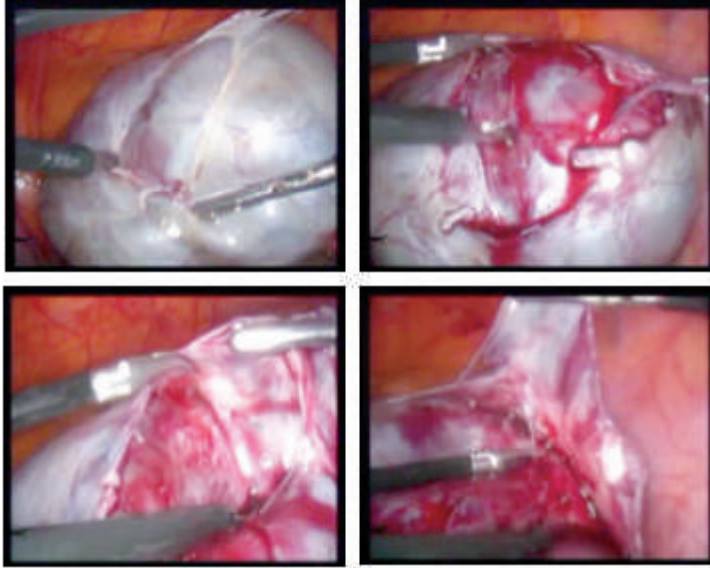
ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi bedah ablasi dan eksisi pada endometriosis sebagai berikut (1,3).

Diharapkan mempertimbangkan untuk menggunakan teknik ablasi dan eksisi saat melakukan terapi bedah untuk mengatasi nyeri endometriosis	Rekomendasi C
--	---------------

**TERAPI BEDAH PADA KISTA ENDOMETRIOSIS**

Pembedahan masih tetap menjadi pilihan untuk penanganan kista endometriosis. Beberapa data menunjukkan pengaruh terapi medis pada kista endometriosis (endometrioma) tidak konsisten atau bahkan tidak berpengaruh. Telah diketahui endometrioma dengan ukuran sama atau lebih besar dari 3 cm tidak memberikan respons pada terapi medis. Berbeda dengan itu didapatkan hasil bahwa terjadi penurunan ukuran kista sampai 40-57% setelah pemberian terapi medis Danazol dan agonis GnRH. Perlu diperhatikan bahwa didapatkan risiko kanker walaupun kecil pada kista endometriosis yang tersisa (42).

Karena terapi medis tidak efektif sebaiknya endometrioma ditangani dengan tindakan bedah. Tindakan bedah tidak hanya mampu mengatasi keluhan nyeri tetapi juga akan meningkatkan angka kehamilan. Laparoskopi



**Gambar 10.5** Tindakan bedah laparoskopi pada kista endometriosis (endometrioma) menggunakan *two atraumatic grasping forcepses* (Dokumentasi Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya)

lebih menjadi pilihan dibandingkan laparotomi karena perdarahan saat operasi, kebutuhan analgetika, lama rawat, dan waktu pemulihan pascaoperasi lebih rendah.

Tindakan drainase dengan laparoskopi pada endometrioma memiliki risiko tinggi kekambuhan hingga 80–100%. Pemberian agonis GnRH pascatindakan drainase dengan laparoskopi akan menurunkan ukuran kista hingga 50% tetapi tidak berpengaruh terhadap kekambuhan. Saat ini tindakan aspirasi sederhana dengan laparoskopi tidak dianjurkan dikerjakan pada kasus endometrioma.

Tindakan bedah kistektomi dengan laparoskopi menjadi pilihan pertama untuk penanganan endometrioma. Pada prosedur ini dilakukan diseksi lapisan dalam kista dari ovarium dengan menggunakan *two atraumatic grasping forcepses* dan ditarik ke dua arah yang berlawanan hingga terlepas. Selanjutnya lapisan dalam kista tersebut dikirim untuk pemeriksaan histologi (42).

Ahli bedah perlu hati-hati saat melakukan tindakan bedah kistektomi pada endometrioma karena dapat merusak cadangan ovarium berupa ikut terlepasnya jaringan ovarium sehat yang banyak berisi folikel primordial.

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi bedah pada kista endometriosis sebagai berikut (1,3).

Untuk mengurangi nyeri, saat pembedahan pada kista endometriosis sebaiknya melakukan kistektomi dari pada drainase dan koagulasi.	Rekomendasi A
Angka kekambuhan pasca tindakan kistektomi pada pembedahan kista endometriosis lebih rendah dibandingkan dengan pasca tindakan vaporisasi dengan laser CO <sub>2</sub> .	Rekomendasi B

## TERAPI BEDAH PADA DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS (DIE)

Diagnosis DIE ditegakkan bila terjadi infiltrasi lesi endometriosis ke dalam peritoneum sejauh >5 mm, meluas dan sering mengenai ligamentum sakrouterina, dinding dasar panggul, septum rektovagina, vagina, usus, kandung kencing dan ureter. Keluhan nyeri berat didapatkan pada 95% kasus DIE dan setelah dilakukan tindakan pembedahan 50% berhasil hamil spontan yang menandakan terdapat hubungan sebab akibat antara DIE dan infertilitas (52).

Diagnosis DIE harus dipikirkan bila ada perempuan dengan keluhan nyeri perut bawah terutama dismenore hebat, keluhan dispareuni yang dalam, nyeri kronis berat. Tanda patognomonis adalah *dischezia* berat, didapatkan darah haid pada tinja dan diare setiap saat haid. Dugaan diagnosis DIE dapat ditentukan secara klinis, selanjutnya dikonfirmasi dengan ultrasonografi dan *Magnetic Resonance Imaging*. Penanganan pembedahan DIE membutuhkan keahlian teknik bedah yang handal terutama untuk identifikasi lesi DIE. Jenis tindakan bedah yang dilakukan dapat berupa eksisi, *superficial shaving*, reseksi *discoïd*, reseksi segmental pada usus. Tingkat kesulitan pembedahan akan meningkat sesuai dengan ukuran lesi. Eksisi lesi DIE dapat dikerjakan namun sering membutuhkan penjahitan otot dinding usus atau pada seluruh ketebalan luka. Lesi atau nodul pada sigmoid sering membutuhkan tindakan *segmental bowel resection*. Sebaiknya pembedahan pada DIE dilakukan sebersih mungkin, artinya secara visual seluruh lesi DIE dapat diangkat namun fibrosis pada daerah usus dapat ditinggalkan, seringkali operasi sulit dan durasi memanjang. Komplikasi pembedahan dapat terjadi perforasi usus atau ureter dan fistula rekto-vagina serta uretero-vagina (47).

Data *review* sistematis yang melibatkan 34 penelitian tindakan reseksi usus pada endometriosis kolorektal mendapatkan hasil perbaikan nyeri secara bermakna pada sebagian besar kasus. Pada *review* tersebut disimpulkan bahwa tindakan reseksi segmental pada DIE yang melibatkan daerah kolorektal menjadi pilihan terbaik. Pada studi klinik dengan randomisasi didapatkan hasil tindakan laparoskopi sama efektif dengan laparotomi untuk mengatasi nyeri dan perbaikan kualitas hidup pada kasus DIE, namun kehamilan hanya terjadi pada kelompok laparotomi saja(1,3).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi bedah pada kasus DIE sebagai berikut (1,3).

Direkomendasikan melakukan tindakan pembedahan pada kasus <i>Deep Infiltrating Endometriosis</i> (DIE) untuk mengatasi nyeri dan memperbaiki kualitas hidup.	Rekomendasi B
Sebaiknya merujuk penderita yang dicurigai atau telah ditegakkan diagnosis DIE ke pusat pelayanan kesehatan tersier dengan fasilitas memadai untuk mendapatkan penanganan multidisiplin terpadu.	Rekomendasi GPP

**INTERUPSI LINTASAN SARAF PANGGUL PADA NYERI ENDOMETRIOSIS**

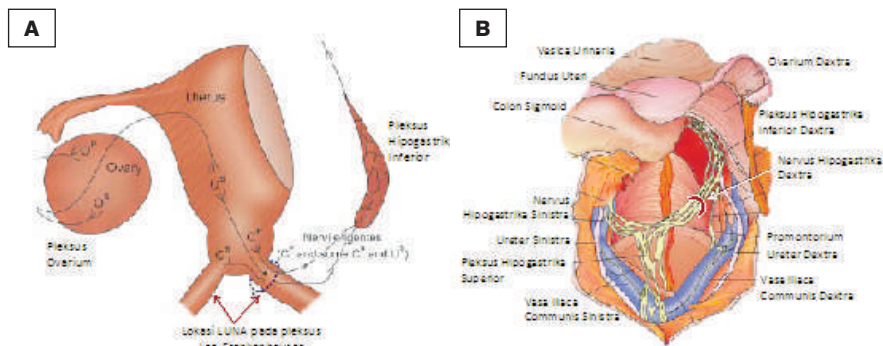
Telah diketahui sekitar 20–25% penderita nyeri hebat akibat endometriosis gagal dengan terapi konservatif. Bila terapi medis tidak mampu mengatasi keluhan nyeri hebat tersebut, maka terapi bedah konservatif sampai histerektomi sebaiknya dipikirkan. Tindakan pembedahan konservatif yang dapat dilakukan adalah *presacral neurectomy* (PSN) dan *laparoscopic uterosacral nerve ablation* (LUNA).

*Laparoscopic electrosurgical PSN* dikerjakan melalui insisi di umbilikus dan menggunakan laser CO<sub>2</sub>. Pasien dalam posisi *trandelenburg* dan miring kekiri sehingga sigmoid dapat tergeser ke lateral. Selain itu sigmoid ditarik ke arah lateral dengan menggunakan *probe* tumpul agar menjauh dari lapangan operasi. *Presacral neurectomy* dikerjakan pada daerah anterior vertebra L5 dan S1. Pleksus hipogastrika superior merupakan lintasan utama transmisi saraf dari panggul. Saat dilakukan *neurectomy* pleksus tersebut ditampilkan kemudian saraf dipotong agar terjadi interupsi inervasi simpatis uterus pada level pleksus hipogastrika superior. Tindakan pembedahan PSN berisiko

terjadi komplikasi trauma pada struktur vital di sekitar daerah operasi, misal pada vena iliaka komunis, ureter dan mesenterium sigmoid (48).

Teknik lain mengatasi nyeri endometriosis, yaitu dengan melakukan pembedahan *laparoscopic uterosacral nerve ablation* (LUNA). Tindakan bedah ini berupa transeksi ligamentum sakro-uterina sedekat mungkin dengan insersi di serviks posterior. Prosedur LUNA bertujuan untuk mengatasi nyeri panggul dengan cara memotong atau menyebabkan interupsi serabut saraf sensoris aferen pleksus *Lee-Frankenhauser* yang berjalan di bawah ligamentum. Data studi anatomi menunjukkan bahwa sebagian besar serabut saraf sakro-uterina didapatkan pada jarak 6,5-33 mm dan sedalam 3-5 mm pada distal penempelan ligamentum sakro-uterina di serviks. Tindakan pemotongan atau transeksi total ligamentum sakro-uterina dilakukan pada jarak sekitar dua sentimeter atau lebih dari insersi di serviks (49).

Efektivitas mengatasi nyeri dengan tindakan interupsi lintasan saraf panggul pada kasus dismenorea primer dan sekunder telah dianalisis oleh *review* Cochrane dengan melibatkan 6 RCT pada penderita endometriosis. Data terdiri dari 3 RCT mengevaluasi LUNA dan sisanya mengevaluasi PSN sebagai terapi tambahan pada terapi bedah konservatif. Dari hasil review tersebut didapatkan bahwa teknik LUNA tidak memberikan keuntungan tambahan pada terapi bedah konservatif, sedangkan teknik PSN memberikan keuntungan tambahan sampai 6–12 bulan pascatindakan tetapi terjadi peningkatan risiko efek samping yaitu perdarahan, konstipasi dan urine urgensi(1,3).



**Gambar 10.6** Lokasi LUNA (A) dan PSN (B) beserta lintasan saraf panggul (Diambil dari daftar pustaka 53)

Berdasarkan data di atas ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi bedah interupsi lintasan saraf panggul pada nyeri endometriosis sebagai berikut (1,3).

Untuk mengatasi nyeri endometriosis sebaiknya tidak melakukan tindakan LUNA sebagai prosedur tambahan pada terapi bedah konservatif.	Rekomendasi A
Perlu hati-hati saat mengerjakan teknik PSN sebagai terapi tambahan pada terapi bedah konservatif, walaupun efektif mengatasi nyeri endometriosis namun harus dilakukan oleh operator dengan ketrampilan khusus karena berpotensi tinggi terjadi komplikasi.	Rekomendasi A

## TERAPI HORMON PRA DAN PASCABEDAH PADA ENDOMETRIOSIS

Peran terapi hormon praterapi bedah pada endometriosis telah dianalisis oleh Cochrane dan didapatkan kesimpulan bahwa tidak didapatkan bukti keuntungan penggunaan terapi hormon pada hasil pembedahan endometriosis. Walaupun telah diketahui hasilnya, namun GDG mengakui bahwa pada praktek klinis para ahli bedah menggunakan terapi hormon analog GnRH prapembedahan dengan tujuan mempermudah operasi karena obat tersebut akan mengurangi inflamasi, vaskularisasi lesi endometriosis dan perlekatan pada daerah operasi. Bukti tersebut masih belum akurat karena tidak didukung studi dengan menggunakan kelompok kontrol.

Dari sisi pandangan penderita terapi hormon sebaiknya diberikan sebelum pembedahan terutama pada perempuan dengan keluhan nyeri dengan tujuan dapat mengurangi nyeri pra operasi bukan pascaoperasi.

Berdasarkan data di atas ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi hormon pra pembedahan endometriosis sebagai berikut (1,3).

Klinisi sebaiknya tidak memberikan terapi hormon prabedah untuk tujuan meningkatkan hasil pembedahan pada perempuan dengan keluhan nyeri endometriosis	Rekomendasi A
--	---------------

Selain pemberian prabedah, para klinisi sering juga memberikan terapi hormon pascapembedahan. Pemberian terapi hormon pasca tindakan bedah dapat dilihat dari dua sisi.

1. Keuntungan jangka pendek (dalam waktu enam bulan pascaoperasi) bertujuan untuk meningkatkan hasil pembedahan yaitu mengurangi nyeri.
2. Keuntungan jangka panjang (periode lebih enam bulan) bertujuan untuk prevensi sekunder berupa pencegahan kekambuhan keluhan nyeri atau mencegah kekambuhan penyakit endometriosis.

Dua belas penelitian tentang penggunaan terapi hormon pascabedah telah dievaluasi oleh Cochrane namun keberagaman dalam penilaian nyeri menyebabkan tidak dapat digabungkannya 12 penelitian tersebut dalam meta-analisis. Menyimak hasil analisis *review* Cochrane tersebut, GDG menyimpulkan bahwa tidak didapatkan bukti keuntungan penggunaan terapi hormon pascabedah untuk perbaikan hasil operasi dalam 6 bulan pada penderita nyeri endometriosis (1,3).

Berdasarkan data di atas ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi hormon pasca pembedahan endometriosis sebagai berikut (1,3).

Klinisi sebaiknya tidak memberikan terapi hormon pasca bedah kepada penderita nyeri endometriosis, karena terapi hormon tersebut tidak terbukti dapat meningkatkan hasil pembedahan yaitu menurunkan keluhan nyeri setelah operasi.	Rekomendasi A
---	---------------

Intervensi untuk prevensi sekunder ditujukan untuk menghentikan atau menurunkan perkembangan penyakit setelah diagnosis ditegakkan. Prevensi sekunder endometriosis didefinisikan sebagai pencegahan terjadinya keluhan nyeri (dismenore, dispareuni dan nyeri panggul nonhaid) atau kekambuhan penyakit endometriosis (kekambuhan endometrioma yang diperiksa dengan ultrasonografi atau dengan laparosopi untuk semua lesi endometriosis) untuk jangka waktu panjang (lebih dari enam bulan).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi hormon pasca pembedahan endometriosis sebagai berikut (1,3).

Setelah tindakan bedah kistektomi kasus endometrioma pada perempuan yang dalam waktu pendek tidak berencana untuk hamil, direkomendasikan memberikan terapi hormon sebagai prevensi sekunder terhadap kekambuhan endometrioma.	Rekomendasi A
Setelah tindakan bedah pada penderita endometriosis, direkomendasikan memberikan <i>Levonorgestrel-releasing intrauterine system</i> (LNG-IUS) atau kontrasepsi hormon kombinasi sebagai prevensi sekunder terhadap kekambuhan nyeri endometriosis / dismenorea tetapi tidak untuk dispareuni dan nyeri panggul non haid	Rekomendasi A





## Penanganan Infertilitas Karena Endometriosis

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 11 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami penanganan infertilitas karena endometriosis.*

Walaupun sulit dilakukan kuantifikasi, beberapa literatur menulis bahwa angka fekunditas, yaitu probabilitas seorang perempuan mendapatkan kelahiran hidup per bulan, penderita endometriosis yang belum diterapi adalah 0,02–0,10 berarti lebih rendah dari pada perempuan normal yang angka fekunditasnya 0,15–0,20. Sampai sejauh ini hubungan sebab akibat endometriosis dan infertilitas masih kontroversi, namun demikian walau masih belum jelas penyebabnya masalah infertilitas karena endometriosis tetap harus ditangani. Berbagai opsi terapi yang telah dicoba antara lain *expectant management*, terapi medis dan bedah baik tunggal atau dalam bentuk kombinasi, serta teknologi reproduksi berbantu telah dilakukan namun dengan hasil bervariasi. Di bawah ini akan dijelaskan penggunaan berbagai cara terapi untuk mengatasi infertilitas karena endometriosis (55).

### **EXPECTANT MANAGEMENT**

Yang dimaksud dengan *expectant management* adalah tidak memberikan pengobatan atau tindakan khusus dalam waktu tertentu dengan harapan terjadi kehamilan spontan pada penderita infertilitas karena endometriosis. Dasar dari *expectant management* adalah penderita endometriosis minimal sampai ringan tanpa adanya perlekatan hebat pada organ reproduksi dapat

berhasil hamil spontan. Studi kohort prospektif multisenter melibatkan 168 penderita endometriosis yang menjalani *expectant management* mendapatkan angka fekunditas 2,52 per 100 orang per bulan yang berarti tidak berbeda bermakna dengan angka fekunditas 263 perempuan dengan *unexplained infertility*. Suatu penelitian lain mendapatkan angka kehamilan kumulatif sebesar 55% pada 56 penderita endometriosis stadium minimal sampai ringan setelah menjalani *expectant management* selama 18 bulan, sedangkan pada kasus endometriosis berat dengan distorsi hebat anatomi panggul didapatkan angka kehamilan mendekati 0% (55).

Pilihan memakai *expectant management* hanya bermanfaat bagi penderita endometriosis minimal dan ringan, namun untuk endometriosis stadium berat tidak bermanfaat bahkan akan menunda pemakaian terapi yang efektif (56).

## **TERAPI MEDIS PADA INFERTILITAS KARENA ENDOMETRIOSIS**

Terapi medis pada endometriosis ditujukan untuk manipulasi hormon siklus haid agar terbentuk kondisi amenore sehingga menjadi lingkungan yang tidak kondusif untuk pertumbuhan jaringan endometriosis. Secara konvensional obat hormon yang digunakan untuk terapi medis mengatasi infertilitas karena endometriosis sama dengan yang digunakan mengatasi nyeri, yaitu danazol, progestogen, pil kontrasepsi kombinasi dan agonis GnRH (55, 56).

Pertanyaan yang muncul pada hampir semua klinisi adalah apakah terapi medis dengan obat hormon bermanfaat untuk mengatasi keluhan infertilitas karena endometriosis. Data *review* sistematis lebih menekankan peran supresi ovulasi dengan terapi hormon untuk perbaikan fertilitas karena endometriosis. *Review* Cochrane pada tahun 2010 mengevaluasi 25 penelitian obat supresi ovulasi (Danazol, progestogen, pil kontrasepsi kombinasi dan agonis GnRH) pada penderita infertil karena endometriosis yang ingin hamil. Hasil evaluasi adalah didapatkan rasio odds untuk kehamilan setelah diberi obat supresi ovulasi dibandingkan plasebo atau tanpa pemberian obat adalah 0,97 (95% CI 0,68–1,34;  $p=0,8$ ) untuk seluruh perempuan dan 1,02 (95% CI 0,70–1,52,  $p=0,82$ ) untuk pasangan infertil. Hasil di atas menunjukkan bahwa selain tidak didapatkan keuntungan, pemberian obat supresi ovulasi akan memperlambat waktu untuk mendapatkan kehamilan dengan kelahiran hidup. Supresi fungsi ovarium menggunakan danazol, agonis GnRH dan pil kontrasepsi kombinasi untuk perbaikan fertilitas pada perempuan dengan

endometriosis minimal sampai ringan hasilnya tidak efektif dan seharusnya tidak ditawarkan sebagai indikasi tunggal (55, 56).

Selain itu sejumlah penelitian telah menganalisis beberapa obat tertentu untuk mengatasi infertilitas karena endometriosis antara lain *selective estrogen receptor modulators, selective progesterone receptor modulators, aromatase inhibitors, antagonis GnRH, pentoxiphylline, tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, angiogenesis inhibitors, and matrix metalloproteinase inhibitors* yang diharapkan mempunyai potensi meningkatkan efektivitas hasil terapi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan sebagian besar masih merupakan penelitian eksperimental pada hewan coba sehingga masih diperlukan data akurat yang berasal dari penelitian pada manusia (56).

Secara keseluruhan terapi medis tidak dianjurkan digunakan pada penderita infertilitas karena endometriosis, namun terdapat pengecualian pada pasien yang akan mengikuti program fertilisasi *in vitro* (FIV). *Review Cochrane* pada 3 RCT menyimpulkan pemberian agonis GnRH selama 3–6 bulan sebelum pelaksanaan FIV pada penderita infertilitas karena endometriosis stadium berat meningkatkan secara bermakna rasio odds kehamilan klinis (OR 4,28; 95% CI 2,00–9,15) (56).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi medis/hormon untuk keluhan infertilitas karena endometriosis sebagai berikut (1,3).

Direkomendasikan tidak memberikan terapi medis hormon untuk supresi fungsi ovarium dalam rangka perbaikan fertilitas pada perempuan dengan keluhan infertilitas karena endometriosis	Rekomendasi A
--	---------------

**TERAPI BEDAH PADA INFERTILITAS KARENA ENDOMETRIOSIS**

Seperti diketahui pembedahan pada endometriosis dapat digunakan sekaligus untuk diagnostik dan terapi. Laparoskopi lebih dipilih dibandingkan dengan laparotomi karena lama waktu perawatan dan waktu penyembuhan lebih pendek serta biaya relatif cukup terjangkau. Pembedahan pada endometriosis memberikan keuntungan baik untuk stadium berat maupun ringan-sedang. Keuntungan tersebut dapat berupa restorasi anatomi panggul, pengangkatan lesi dan endometrioma sehingga mengurangi reaksi inflamasi (56).

Terdapat perbedaan efektivitas penggunaan berbagai teknik bedah pada penderita endometriosis minimal dan ringan yang ingin punya anak saat dilakukan pembedahan. Angka kehamilan kumulatif setelah 36 bulan

pascapembedahan dengan teknik vaporisasi laser CO<sub>2</sub> cukup tinggi (87%) dibandingkan dengan menggunakan teknik elektrokoagulasi monopolar (71%), laparoskopi diagnostik saja (65%) dan laparoskopi diagnostik dengan tambahan pemberian danazol 800 mg/hari selama 3 bulan pascaoperasi (63%) (1,3).

Penelitian yang melibatkan 341 penderita endometriosis minimal dan ringan yang mendapat tindakan bedah laparoskopi didapatkan hasil bahwa tindakan reseksi maupun ablasi dapat meningkatkan fekunditas secara bermakna bila dibandingkan dengan hanya melakukan laparoskopi diagnostik saja (30,7% dan 17,7%,  $p=0,006$ ), serta didapatkan hasil yang berbeda dengan studi di Italia yang tidak didapatkan perbedaan angka kehamilan. Meta-analisis *Cochrane review* menyimpulkan bahwa tindakan bedah memberikan keuntungan pada penderita endometriosis minimal dan ringan yang menginginkan mendapat anak. Didapatkan angka *Number Needed to Treat* (NNT) 7,7 dan rasio odds 1,66 (95% CI 1,09–2,51) dengan pilihan tindakan laparoskopi operatif lebih baik dari pada hanya laparoskopi diagnostik saja (56).

Pada kasus kista endometriosis, data *review* Cochrane menyimpulkan bahwa tindakan eksisi kapsul endometrioma akan meningkatkan angka kehamilan spontan bila dibandingkan dengan tindakan ablasi (OR 5.21 CI 2,04–13,29), namun harus waspada kedua tindakan tersebut berpotensi risiko penurunan cadangan ovarium.

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi bedah untuk keluhan infertilitas karena endometriosis sebagai berikut (1,3).

Pada endometriosis minimal dan ringan sebaiknya dilakukan tindakan laparoskopi operatif (ablasi atau eksisi) termasuk juga pembebasan perlekatan dengan tujuan untuk meningkatkan angka kehamilan.	Rekomendasi A
Sebaiknya dipertimbangkan penggunaan teknik vaporisasi laser CO <sub>2</sub> dibandingkan elektrokoagulasi monopolar karena lebih meningkatkan angka kehamilan kumulatif.	Rekomendasi C

Pada kista endometriosis sebaiknya dilakukan tindakan eksisi kapsul endometrioma dibandingkan dengan hanya melakukan drainase dan elektrokoagulasi pada dinding endometrioma karena lebih meningkatkan angka kehamilan spontan.	Rekomendasi A
---	---------------

Direkomendasikan untuk menjelaskan lebih dahulu risiko penurunan atau hilangnya fungsi ovarium pascapembedahan endometrioma, terutama pada penderita endometriosis yang mempunyai riwayat pembedahan ovarium sebelumnya.	Rekomendasi GPP
--	-----------------

Pada penderita infertilitas dengan endometriosis sedang dan berat dipertimbangkan untuk melakukan tindakan laparoskopi operatif dari pada hanya melakukan <i>expectant management</i> agar terjadi peningkatan angka kehamilan spontan.	Rekomendasi B
---	---------------

## TERAPI KOMBINASI PADA INFERTILITAS KARENA ENDOMETRIOSIS

Yang dimaksud dengan terapi kombinasi adalah terapi medis yang diberikan pra atau pasca pembedahan pada kasus infertilitas karena endometriosis. Terapi medis prapembedahan ditujukan untuk mengurangi tingkat keparahan penyakit endometriosis sehingga akan mengurangi risiko penyulit dan meningkatkan hasil operasi. Penggunaan obat agonis GnRH dapat menurunkan tingkat keparahan endometriosis namun belum terbukti meningkatkan hasil operasi dan angka kehamilan (56).

Obat supresi ovulasi yang diberikan pascapembedahan telah banyak digunakan dan telah dievaluasi pada beberapa penelitian. Tujuan terapi medis pascapembedahan adalah meningkatkan resorpsi residu deposit endometriosis dan menurunkan angka kekambuhan namun sejauh ini belum ada laporan tentang peningkatan angka fertilitas. *Review Cochrane* tahun 2009 pada 16 penelitian penggunaan terapi medis pra dan pascapembedahan menyimpulkan tidak didapatkan bukti keuntungan terapi kombinasi tersebut terhadap angka kehamilan. Pada meta-analisis yang melibatkan 420 penderita endometriosis didapatkan hasil tidak ditemukan peningkatan angka kehamilan setelah pemberian terapi medis pascapembedahan (RR 0,84 95% CI 0,59–1,18). Berdasarkan data di atas disimpulkan bahwa terapi medis ajuvan tidak direkomendasikan (1,3 ,56).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan terapi kombinasi medis pra dan pascapembedahan untuk keluhan infertilitas karena endometriosis sebagai berikut (1,3).

Tidak dianjurkan pemberian terapi hormon ajuvan sebelum pembedahan pada penderita infertil karena endometriosis dengan tujuan untuk meningkatkan angka kehamilan.	Rekomendasi GPP
---	-----------------

Tidak dianjurkan pemberian terapi hormon ajuvan sesudah pembedahan pada penderita infertil karena endometriosis dengan tujuan untuk meningkatkan angka kehamilan.	Rekomendasi A
---	---------------

## **Terapi Medis Reproduksi Berbantu pada Infertilitas Karena Endometriosis**

### *Tujuan:*

*Setelah membaca materi Bab 12 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami penanganan infertilitas karena endometriosis menggunakan terapi medis reproduksi berbantu.*

Seperti diketahui keterkaitan endometriosis dan infertilitas masih kontroversi. Berbagai teori telah dicoba dibuktikan namun patogenesis masih belum jelas dan kontroversi tetap berlanjut. Terapi spesifik infertilitas pada endometriosis dilakukan ditujukan untuk meningkatkan angka kehamilan dengan mengatasi pengaruh lingkungan inflamasi yang tinggi di daerah panggul yang mengakibatkan terjadi gangguan folikulogenesis, disfungsi ovulasi, gangguan maturasi oosit, embrio dan implantasi.

Menurut WHO definisi *Medically Assisted Reproduction (MAR)* adalah melakukan tindakan bantuan reproduksi melalui cara induksi ovulasi, stimulasi ovarium, pemicuan ovulasi, inseminasi intrauteri dan teknologi reproduksi berbantu, sedangkan istilah *Assisted Reproductive Technology* atau teknologi reproduksi berbantu didefinisikan sebagai seluruh prosedur penanganan terhadap sperma, oosit dan embrio manusia dengan tujuan membuat terjadi kehamilan. Pada materi kali ini akan dibahas tentang prosedur MAR untuk mengatasi masalah infertilitas karena endometriosis melalui dua teknik, yaitu inseminasi intra uteri dan teknologi reproduksi berbantu (57).

Perlu diingat bahwa keberhasilan penanganan infertilitas karena endometriosis tergantung juga pada usia pasangan perempuan, lama infertilitas, stadium endometriosis, keterlibatan ovarium dan tuba, pengobatan



sebelumnya serta keinginan penderita. Inseminasi intrauteri dan fertilisasi *in vitro* dilakukan pada penanganan endometriosis untuk meningkatkan keberhasilan kehamilan.

**INSEMINASI INTRA UTERI**

Inseminasi Intra Uteri (IIU) adalah salah satu prosedur *Medically Assisted Reproduction* untuk mengatasi masalah infertilitas yang dilakukan dengan cara memasukkan dan menempatkan sperma yang sudah dipersiapkan dan diproses sebelumnya ke dalam uterus pada saat diperkirakan terjadi ovulasi. Walaupun fertilisasi *in vitro* sudah dikenal luas mempunyai banyak keuntungan untuk mengatasi masalah infertilitas, namun para ahli masih banyak mengerjakan IIU. Berbagai keuntungan yang didapat dari prosedur IIU, antara lain : relatif mudah dikerjakan, murah dan tidak invasif (57).

Beberapa indikasi IIU yang sampai saat ini digunakan termasuk didalamnya tertera pada tabel 12.1.

**Tabel 12.1** Indikasi inseminasi intrauteri

No	Indikasi
1	Infertilitas karena faktor sperma
2	Unexplained infertility
3	Infertilitas karena faktor serviks
4	Endometriosis minimal dan ringan
5	Infertilitas karena faktor imunologi
6	Gangguan ovulasi
7	Kegagalan ejakulasi

Terdapat lima langkah dalam pelaksanaan IIU, yaitu: 1) Stimulasi ovarium/induksi ovulasi, 2) Pemantauan pertumbuhan folikel dan perkembangan endometrium, 3) Penentuan saat inseminasi, 4) Preparasi sperma, dan 5) Pelaksanaan IIU dengan sperma yang sudah di preparasi.

Prosedur IIU dapat dilaksanakan dengan stimulasi ovarium (*stimulated cycle*) maupun tanpa stimulasi ovarium (*natural cycle*) tergantung pada umur dan faktor penyebab infertilitas. Rasionalisasi penggunaan stimulasi ovarium pada IIU ada dua hal, yaitu meningkatkan jumlah oosit yang tersedia untuk IIU dan meningkatkan produksi hormon steroid yang berguna untuk meningkatkan kemungkinan terjadinya fertilisasi dan implantasi. Obat-obat yang digunakan untuk stimulasi ovarium dapat diberikan dalam bentuk oral yaitu klomifen sitrat (KS) dan *aromatase inhibitor* (AI), dapat pula secara

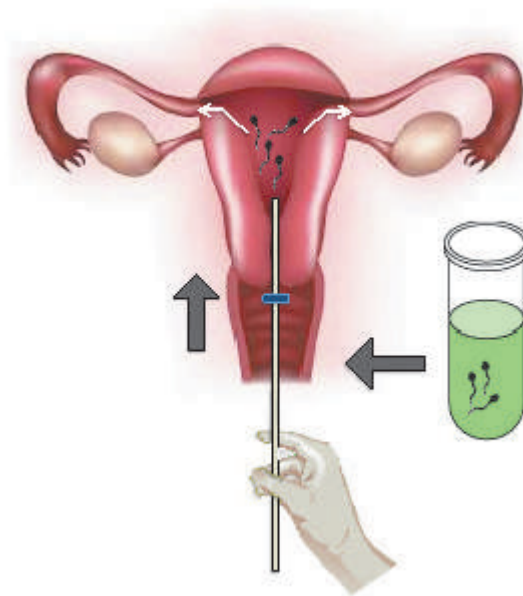
injeksi misal gonadotropin, dalam bentuk hMG, u-FSH (FSH urine) atau r-FSH (FSH rekombinan) (58).

Beberapa hasil penelitian pemakaian IUI pada endometriosis tertulis di bawah ini. Hasil IUI dengan stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin pada 103 pasangan penderita endometriosis minimal dan ringan didapatkan angka kelahiran hidup 5,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan *expectant management* (95% CI 1,18–17,4). Penelitian lain IUI dengan stimulasi ovarium memakai gonadotropin pada penderita endometriosis minimal dan ringan dibandingkan dengan IUI tunggal tanpa stimulasi, didapatkan hasil bahwa angka kehamilan 5,1 kali lebih tinggi pada kelompok memakai IUI dengan stimulasi ovarium (95% CI 1,1–22,5).

Suatu studi kasus kontrol pada penderita endometriosis minimal dan ringan yang dilakukan IUI dalam waktu 6 bulan pasca pembedahan didapatkan angka kehamilan per siklus (20%) tidak berbeda bermakna dengan angka kehamilan perempuan dengan *unexplained infertility* (20,5%). Berdasarkan berbagai data dari penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa terdapat bukti keuntungan yang mendukung penggunaan stimulasi ovarium saat Inseminasi Intra Uteri pada penderita endometriosis minimal dan ringan terutama yang sebelumnya dilakukan laparoskopi diagnostik dan ditemukan tidak ada distorsi anatomi organ genitalia. Selain itu tidak didapatkan bukti yang mendukung penggunaan stimulasi ovarium dan IUI pada endometriosis berat (1,3,57).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan Inseminasi Intra Uteri untuk keluhan infertilitas karena endometriosis sebagai berikut (1,3).

Pada penderita infertil dengan endometriosis minimal dan ringan sebaiknya dilakukan Inseminasi Intra Uteri dengan stimulasi ovarium karena akan meningkatkan angka kehamilan, bila dibandingkan dengan melakukan <i>expectant management</i> .	Rekomendasi C
Pada penderita infertil dengan endometriosis minimal dan ringan sebaiknya dilakukan Inseminasi Intra Uteri dengan menggunakan stimulasi ovarium karena akan meningkatkan angka kehamilan, bila dibandingkan dengan melakukan IUI tanpa stimulasi ovarium.	Rekomendasi C
Pada penderita infertil dengan endometriosis minimal dan ringan sebaiknya dilakukan Inseminasi Intra Uteri dengan menggunakan stimulasi ovarium dalam waktu 6 bulan pasca tindakan bedah, karena angka kehamilan sama dengan kasus <i>unexplained infertility</i> .	Rekomendasi C



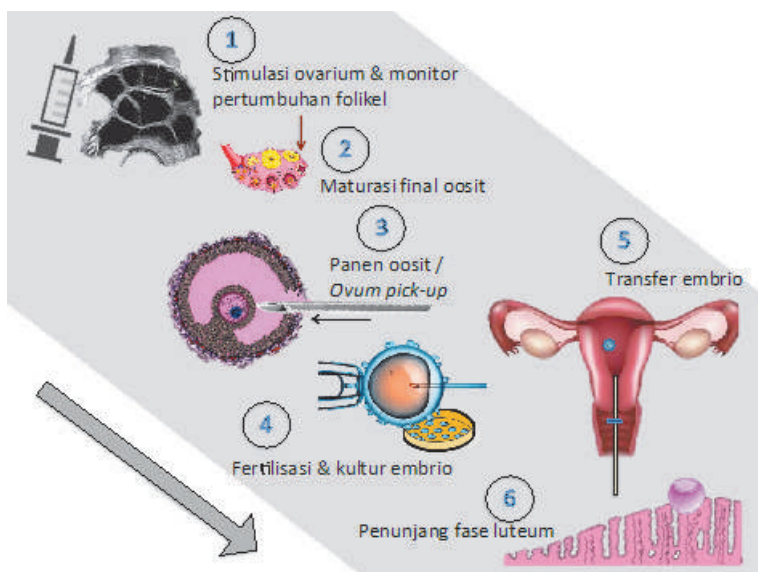
**Gambar 12.1** Inseminasi intrauteri pada infertilitas karena endometriosis. Menempatkan sebanyak mungkin sperma yang sudah dipreparasi masuk ke dalam uterus dan melalui saluran tuba untuk meningkatkan kejadian fertilisasi.

## FERTILISASI IN VITRO PADA INFERTILITAS KARENA ENDOMETRIOSIS

Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) adalah rangkaian tindakan atau prosedur berupa penanganan oosit, sperma dan embrio manusia secara *in vitro* dengan tujuan mendapatkan kehamilan. Termasuk di dalam TRB adalah fertilisasi *in vitro* dan transfer embrio, *gamete intrafallopian transfer*, *zygote intrafallopian transfer*, *tubal embryo transfer*, *gamete and embryo cryopreservation*, donor oosit dan embrio serta *gestational surrogacy*. Inseminasi intrauteri tidak termasuk dalam TRB (57).

Terdapat enam langkah dasar pada prosedur fertilisasi *in vitro* yang semuanya saling terkait, yaitu: 1) Stimulasi ovarium dan monitor pertumbuhan folikel, 2) Maturasi final oosit, 3) Panen oosit/*ovum pick-up*, 4) Fertilisasi dan kultur embrio, 5) Transfer embrio dan 6) Penunjang fase luteum.

Pada stimulasi ovarium digunakan medikasi tertentu untuk melakukan maturasi folikel dengan jumlah banyak agar mendapatkan oosit dengan jumlah lebih dari satu (59).



**Gambar 12.2** Enam langkah dasar fertilisasi *in vitro*

**Tabel 12.2** Medikasi untuk stimulasi ovarium pada fertilisasi *in vitro*

Medikasi stimulasi ovarium mempunyai dua tujuan	
I	Medikasi untuk stimulasi ovarium : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Human menopausal gonadotropin</i> (hMG)</li> <li>▪ <i>Follicle stimulating hormone</i> (FSH)</li> <li>▪ <i>Luteinizing hormone</i> (LH) (digunakan bersama FSH)</li> <li>▪ <i>Human chorionic gonadotropin</i> (hCG)</li> <li>▪ Klomifen sitrat</li> </ul>
II	Medikasi untuk pencegahan ovulasi prematur <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Agonist gonadotropine releasing hormone</i> (GnRH)</li> <li>▪ Antagonis GnRH</li> </ul>

*Ovum pick-up* adalah tindakan bedah minor yang dilakukan untuk mengambil oosit secara aspirasi dengan tuntunan USG transvagina. Oosit yang berlokasi di dalam folikel diaspirasi dengan menggunakan jarum yang terhubung dengan alat penghisap. Oosit yang didapat selanjutnya diperiksa tingkat maturasi dan kualitasnya di laboratorium. Oosit matur diletakkan di medium kultur dan ditransfer ke inkubator untuk menunggu proses fertilisasi dengan sperma. Sperma didapat dengan cara masturbasi atau dengan teknik pengambilan langsung dari testis, epididimis atau vas deferens. Fertilisasi dapat

dilakukan dengan dua cara, yaitu inseminasi atau *Intracytoplasmic Sperm Injection* (ICSI). Inseminasi dilakukan dengan cara mempertemukan sperma motil dengan oosit kemudian diikubasi semalam. ICSI dilakukan dengan cara satu sperma motil diinjeksikan langsung ke dalam oosit matur. Konfirmasi fertilisasi ditandai dengan gambaran 2 *pronuclei* (2Pn) (59).

Pada hari ketiga embrio berkembang menjadi 6–10 sel dan selanjutnya pada hari kelima embrio menjadi blastosit. Transfer embrio ke dalam uterus dapat dilakukan dalam periode waktu tertentu, yaitu mulai hari pertama sampai kelima pasca OPU tergantung pada kondisi embrio (59).

Telah diketahui bahwa endometriosis akan memberikan dampak negatif pada fekunditas dan angka kehamilan, namun sampai saat ini masih terdapat kontroversi pengaruh endometriosis terhadap hasil kehamilan pada fertilisasi *in vitro*.

Suatu *review* sistematis yang terdiri dari 22 studi dengan melibatkan 2.377 perempuan penderita endometriosis dan 4.383 perempuan tanpa endometriosis mendapatkan angka kehamilan setelah mengikuti fertilisasi *in vitro* lebih rendah pada penderita endometriosis dari pada penderita infertil karena faktor tuba. Setelah dilakukan penyesuaian beberapa variabel didapatkan hasil angka kehamilan pada endometriosis minimal dan ringan tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan penderita infertil karena faktor tuba (OR 0,79 CI 95% 0,60–1,03) sedangkan angka kehamilan pada penderita infertil karena endometriosis sedang-berat lebih rendah secara bermakna dibandingkan karena faktor tuba (OR 0,46 CI 95% 0,28–0,74) (1,3).

Penggunaan stimulasi ovarium dengan menggunakan gonadotropin pada fertilisasi *in vitro* ternyata tidak meningkatkan angka kekambuhan endometriosis. Selain itu, didapatkan data bahwa tidak tercatat kejadian abses panggul pada penderita endometrioma yang dilakukan *ovum pick-up* dan diberi profilaksis antibiotika (1, 3).

Pengamatan kami di Klinik Fertilitas Graha Amerta pada pelaksanaan fertilisasi *in vitro* didapatkan angka kehamilan per OPU penderita endometriosis sebesar 33,5% sedangkan penderita bukan endometriosis sebesar 36,7%, dengan rasio Odds 1,16, 95% CI 0,77–1,76. Keadaan ini berarti peluang terjadinya kehamilan dengan fertilisasi *in vitro* pada penderita endometriosis dan bukan endometriosis tidak berbeda (23).

ESHRE *Guideline Development Groups* memberikan rekomendasi penggunaan fertilisasi *in vitro* pada keluhan infertilitas karena endometriosis sebagai berikut (1,3).

Direkomendasikan menggunakan teknologi reproduksi berbantu/fertilisasi <i>in vitro</i> pada penderita infertilitas karena endometriosis, terutama bila didapatkan gangguan faktor tuba, masalah sperma dan kegagalan terapi infertilitas lain pada endometriosis.	Rekomendasi GPP
Tindakan fertilisasi <i>in vitro</i> dapat digunakan pada penderita endometriosis pascaoperasi, karena prosedur stimulasi ovarium pada fertilisasi <i>in vitro</i> tidak meningkatkan angka kekambuhan endometriosis.	Rekomendasi C
Walaupun kejadian abses pascaaspirasi folikel rendah, pada penderita endometrioma sebaiknya diberi profilaksis antibiotika saat melakukan <i>ovum pick-up</i> pada fertilisasi <i>in vitro</i> .	Rekomendasi D



## Algoritma Penanganan Endometriosis

### Tujuan :

*Setelah membaca materi Bab 13 pembaca diharapkan mengetahui dan memahami alur penanganan endometriosis berdasarkan keluhan nyeri dan infertilitas.*

Keluhan utama endometriosis adalah nyeri dan infertilitas. Berikut di bawah ini dibahas langkah-langkah penanganan endometriosis yang dilakukan berdasarkan keluhan dan tanda klinis sesuai dengan panduan Himpunan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi Indonesia dan yang dilaksanakan di Klinik Fertilitas Graha Amerta (23,45).

#### A. Bila keluhan nyeri

1. Pada perempuan belum menikah/usia remaja Tentukan terdapat massa (endometrioma) atau tidak dengan colok dubur atau USG transabdomen
  - a. Bila tidak ada massa  
Berikan terapi empiris.
    - Analgetika (NSAID)  
Misal: Ibuprofen 3x400 mg/Naproxen 3x550 mg/asam mefenamat 3x500 mg.  
Mulai satu hari menjelang haid sampai hari ke lima haid.
    - Pil kontrasepsi kombinasi (PKK) 1–3 siklus.
  - a1. Bila nyeri hilang: lanjutkan dengan pemberian pil kontrasepsi kombinasi selama tiga bulan secara kontinu atau progestogen selama tiga bulan, misal: medroksi progesteron asetat 100 mg/hari.



- a2. Bila nyeri tidak hilang: lakukan laparoskopi, kerjakan ablasi atau eksisi lesi endometriosis serta biopsi. Pengobatan dilanjutkan dengan memperhatikan usia penderita:
  - Usia  $\leq 18$  tahun: berikan pil kontrasepsi kombinasi secara kontinu.
  - Usia  $>18$  tahun: berikan injeksi agonis GnRH dengan terapi *add-back* selama 3–6 bulan.

Bila gagal atau tetap nyeri, pertimbangkan untuk dirujuk ke klinik spesialis/ subspesialis untuk mengatasi nyeri.
- b. Bila ada massa (endometrioma), perhatikan ukurannya:
  - b1. Ukuran  $< 4$  cm:
 

lakukan perawatan konservatif, tidak perlu tindakan operasi. Berikan pil kontrasepsi kombinasi selama tiga bulan secara kontinu atau berikan Progestogen selama tiga bulan. Bila nyeri tetap tidak hilang, lanjutkan seperti pada a2.
  - b2. Ukuran  $\geq 4$  cm:
 

Lakukan tindakan terapi bedah konservatif, yaitu kistektomi atau ablasi- eksisi. Dilanjutkan dengan pemberian injeksi agonis GnRH dan terapi *add- back* selama 3–6 bulan.
2. Pada perempuan sudah menikah tetapi belum ingin anak
 

Tentukan terdapat massa (endometrioma) atau tidak dengan menggunakan pemeriksaan dalam atau USG transvagina. Selanjutnya penatalaksanaan sama dengan pada perempuan belum menikah/usia remaja.
3. Pada perempuan perimenopause
 

Tentukan terdapat massa (endometrioma) atau tidak dengan menggunakan pemeriksaan dalam atau USG transvagina sama seperti pada perempuan sudah menikah tetapi belum ingin anak.

  - a. Bila tidak terdapat massa
 

Berikan terapi empiris sama seperti penatalaksanaan pada perempuan belum menikah/usia remaja.

    - a1. Bila nyeri hilang:
 

lanjutkan terapi PKK atau progestogen selama tiga siklus.
    - a2. Bila nyeri tidak hilang:
 

pertimbangkan untuk dilakukan terapi bedah konservatif atau histerektomi total dan salpingooforektomi bilateral dengan tambahan terapi hormon estrogen dan progesteron.
  - b. Bila terdapat massa
 

Lakukan terapi bedah konservatif atau radikal.

B. Bila keluhan ingin punya anak/infertilitas

Lakukan laparoskopi untuk visualisasi stadium endometriosis berdasarkan klasifikasi menurut *revised American Fertility Society* sekarang menjadi *American Society for Reproductive Medicine*.

1. Bila saat laparoskopi ditemukan endometriosis stadium 1 atau 2

Lakukan tindakan ablasi atau eksisi dan selanjutnya perhatikan usia penderita

a. Bila usia < 35 tahun

Lakukan tindakan *expectant* selama 3–6 bulan.

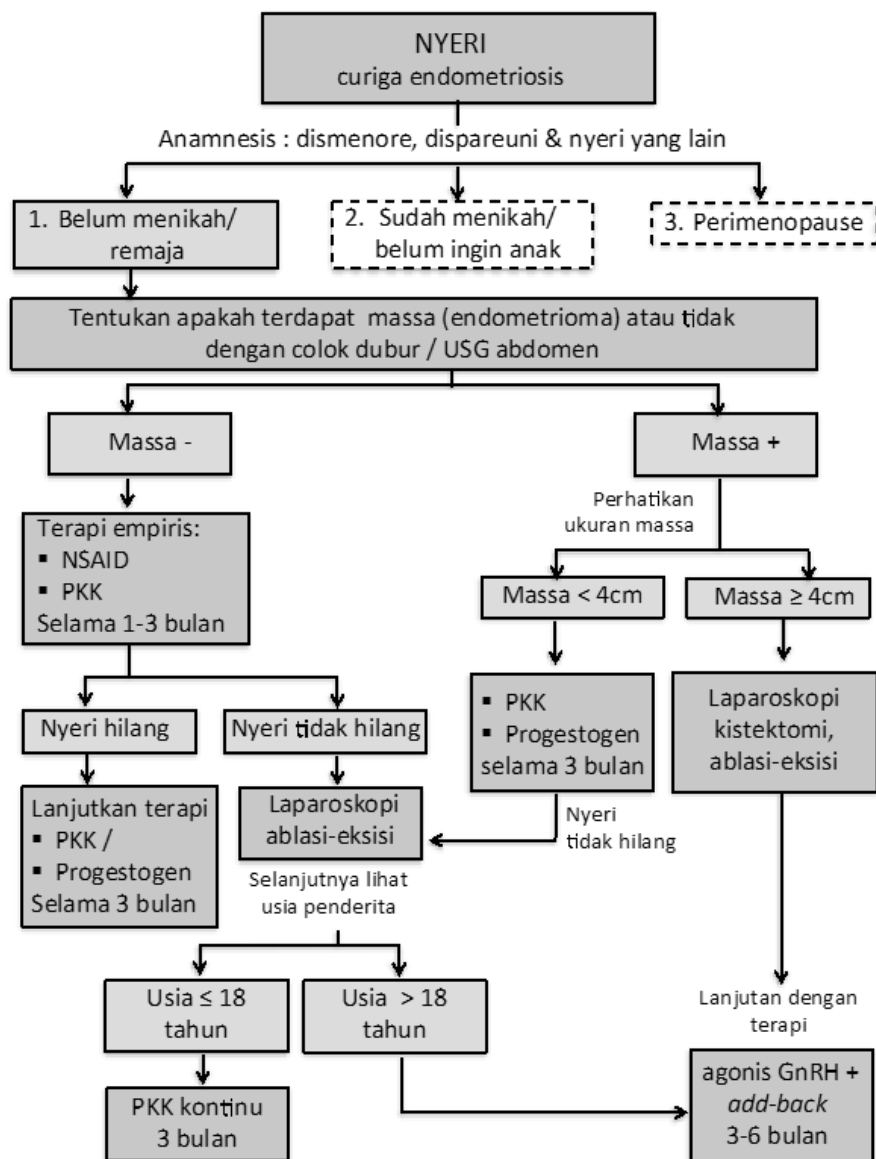
Bila setelah 3–6 bulan belum terjadi kehamilan lakukan stimulasi ovarium dan inseminasi intrauteri. Bila tetap masih belum terjadi kehamilan pertimbangkan untuk dilakukan fertilisasi *in vitro*.

b. Bila usia  $\geq$  35 tahun

Pertimbangkan untuk langsung dilakukan terapi medis reproduksi berbantu yaitu inseminasi intra uteri atau fertilisasi *in vitro*. Bila inseminasi intra uteri gagal disiapkan untuk beralih menggunakan fertilisasi *in vitro*. Dengan pertimbangan usia  $\geq$  35 tahun sebaiknya dilakukan dahulu pemeriksaan cadangan ovarium. Pemeriksaan yang dipilih adalah *anti mullerian hormone*(AMH), *antral follicle count*(AFC), *follicle stimulating hormone* (FSH) dan estradiol. Bila hasil pemeriksaan menunjukkan abnormal yang berarti terjadi penurunan cadangan ovarium, penderita harus dijelaskan untung rugi pelaksanaan fertilisasi *in vitro* atau dipilih menggunakan stimulasi ovarium minimal.

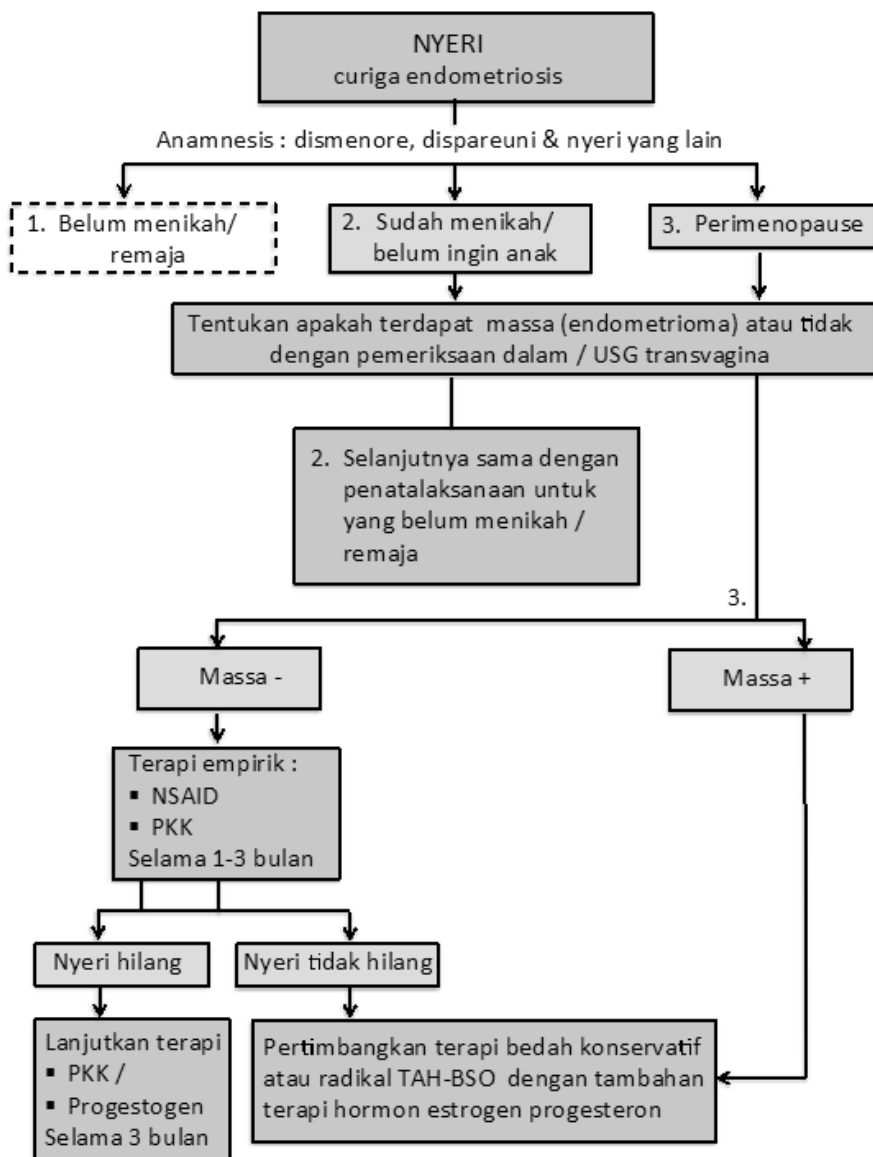
2. Bila saat laparoskopi ditemukan endometriosis stadium 3 atau 4

Lakukan tindakan laparoskopi ablasi atau eksisi dan restorasi organ reproduksi. Periksa cadangan ovarium dan lakukan fertilisasi *in vitro*. Pertimbangkan pemberian injeksi agonis GnRH selama tiga bulan sebelum fertilisasi *in vitro* untuk meningkatkan kemungkinan mendapatkan kehamilan.

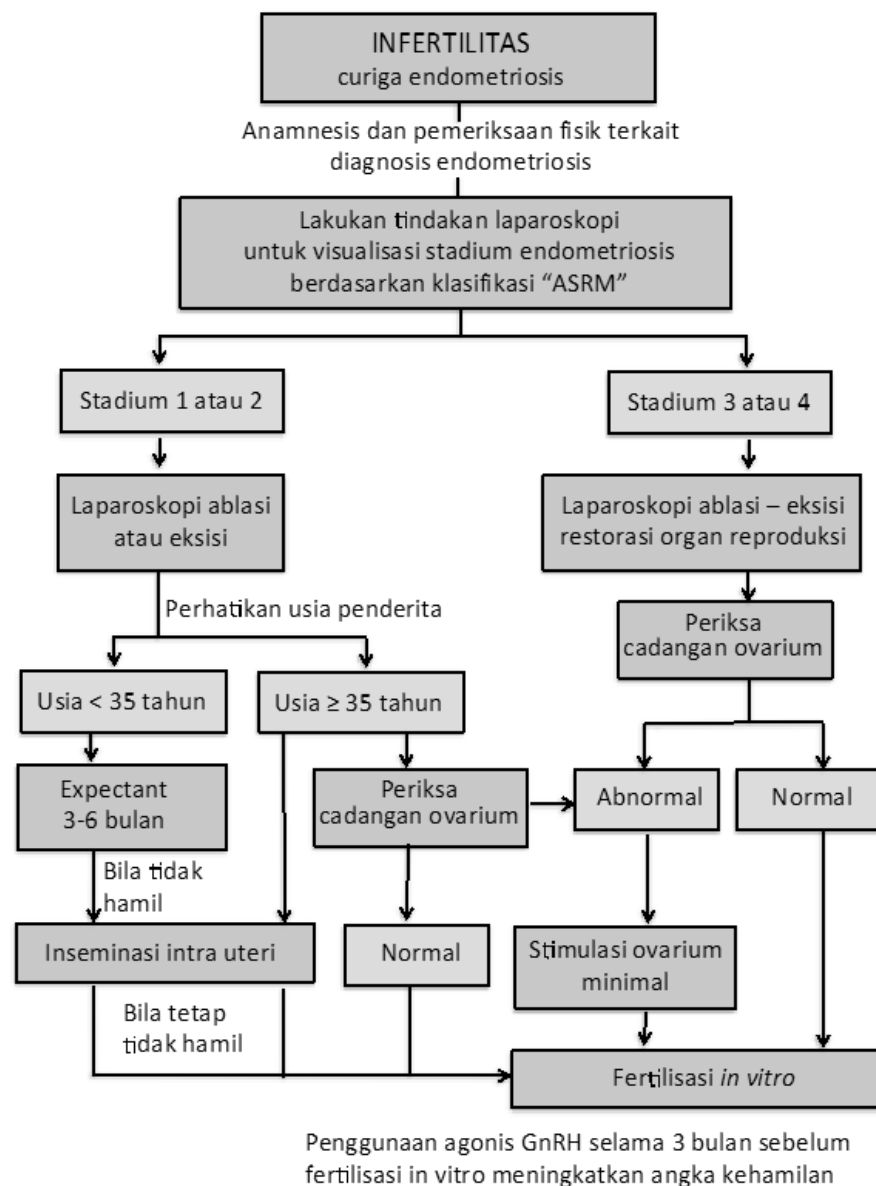


Bila gagal / tetap nyeri, pertimbangkan merujuk ke klinik nyeri spesialis / subspecialis

**Gambar 13.1** Algoritma penanganan nyeri karena endometriosis pada penderita yang belum menikah/usia remaja. NSAID: *non-steroid anti-inflammation drugs*, PKK: pil kontrasepsi kombinasi



**Gambar 13.2** Algoritma penanganan nyeri karena endometriosis pada penderita yang sudah menikah/belum ingin punya anak dan usia perimenopause



**Gambar 13.3** Algoritma penanganan infertilitas karena endometriosis

# DAFTAR PUSTAKA

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikineheimo O *et al.* ESHRE guideline : Management women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 0:1-13.
2. Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389–2398.
3. European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE). Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction ad Embriology. *ESHRE Endometriosis Guideline Development Group*. 2013.
4. Razzaghi MZ, Mazloomfard MM and Jafari AA. Endometriosis in : Chaudhury K and Chakravarty B. Endometriosis–Basic Concepts and Current Research Trends. Intech, Croatia 2012: 3-30.
5. Koninckx PR, Ussia A. Epidemiology of endometriosis. Book chapter. University Hospital Gasthuisberg, and Center for Surgical Technologies, Catholic University Leuven and University of Oxford, Oxford, United Kingdom, 2013.
6. Samsulhadi, Endometriosis: Dari biomolekuler sampai masalah klinis. *Majalah Obstetri dan Ginekologi* 2002.10(1): 43-50.
7. Speroff L, Fritz MA, 2005. Endometriosis. In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadephia: Lippincott William & Wilkins 2005, pp 1103-1133.
8. Hendarto H. Profil kadar TNF- $\alpha$ , GDF-9 dan hyaluronan pada gangguan folikulogenesis sebagai gambaran penurunan kualitas oosit pasien endometriosis yang infertil, Universitas Airlangga; 2007.
9. Hetharia FP, Hendarto H. Gambatan kadar TNF- $\alpha$  dan estradiol cairan peritoneum penderita infertil dengan endometriosis. Dep/SMF Obstetri dan Ginekologi FK Unair/RSUD Dr Soetomo Surabaya, 2008.
10. Annemiek WN, Groothuis PG, Demir AY, Evers J, Dunselman GA, 2004. Pathogenesis of endometriosis. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2004; 18(2): 233-244.
11. Rizk B, Abdalla H. Endometriosis. Fast Facts 2<sup>nd</sup> ed. Health Press 2003, 7-20.

12. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International J of Reprod Medicine* 2014.
13. Kuswojo H, Sa'adi A, Hendarto H, Samsulhadi, Widjiati. Pengaruh curcumin terhadap ekspresi VEGF dan luas implant endometriosis. Penelitian departemen/SMF Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK Unair /RSUD dr Soetomo Surabaya, 2009.
14. Suresh PS, Venkatesh T, Rajan T and Tsutsumi R. Molecular Pathology and Therapy of Endometriosis: Revisited. *Androl Gynecol: Curr Res* 2013;3: 1-7.
15. Burney RO and Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511–9.
16. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K and Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J of Molecular Endocrinology* 2000, 25, 35–42.
17. Bulun SE, You-Hong Cheng, Pavone ME, Qing Xue, Attar E, Trukhacheva E, Tokunaga H *et al.* Estrogen Receptor- $\beta$ , Estrogen Receptor- $\alpha$ , and Progesterone Resistance in Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010; 28(1): 36–43.
18. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 286:99–103.
19. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and Endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003, 50(1): 48-59.
20. Lebovic DI, Mueller M, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001, 75(1): 1-10.
21. Vigano P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cell in culture. *Mol Hum Reprod* 1998, 4,12: 1150-1156.
22. Eing MT. Stem Cell as the Novel Pathogenesis of Endometriosis. in : Chaudhury K and Chakravarty B. Endometriosis–Basic Concepts and Current Research Trends. *Intech*, Croatia 2012: 263-277.
23. Klinik Fertilitas Graha Amerta. *Unique and friendly clinic*, Laporan Tahunan. Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya, 2014.
24. Origoni M, Maggiore ULR, Salvatore S, and Candiani M. Neurobiological Mechanisms of Pelvic Pain: Review Article. *BioMed Research International* 2014, 9
25. Evans S, Moalem-Taylor G, Tracey DJ. Pain and endometriosis. Topical review. *Pain* 2007, 132: S22–S25.

26. Tokushige N, Moamar al-Jefout, Salih H, I Fraser IS. Endometrial nerve fibres in endometriosis. *Ir anian J of Reprod Med* 2007, 5, 3: 81-88.
27. Stratton P, and Berkley JK. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2010, 0:1-21.
28. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012; 98: 591-8.
29. Hendarito H. Pathomechanism of Infertility in Endometriosis in : Chaudhury K and Chakravarty B. Endometriosis-Basic Concepts and Current Research Trends. Intech, Croatia 2012: 343-354.
30. D'hooghe, T.M., Debrock, S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum. Reprod. Update* 2012, 8: 84-88
31. Carlberg M, Nejaty J, Froyso B, Guan Y, Soder O, Bergqvist A. Elevated expression of TNF $\alpha$  in cultured granulosa cells from women with endometriosis. *Hum. Reprod* 2000,15: 1250-5.
32. Hendarito H, Prabowo P, Moeloek FA, Soetjipto. Growth differentiation factor 9 concentration in the follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010, 94, 2: 758-760
33. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, *et al.*, Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum. Reprod* 2002, 17: 426-431.
34. Guerin P, El Mouatassim S, Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum. Reprod. Update* 2001, 7: 175-89.
35. Eisermann J, Register KB, Strickler RC, Collins JL. The Effect of Tumor Necrosis Factor on Human Sperm Motility In Vifro. *J. of Andrology* 1989, 10 : 270-2744.
36. Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, Thomas AJ Jr, Alvarez JG, Sikka SC. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil. Steril* 2006, 86 : 878-85.
37. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum. Reprod* 1995, 10 : 91-97.



38. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril* 2008, 90: 247–257.
39. Surrey ES, Lietz AK, Gustofson R.L, Minjarez DA, Schoolcraft WB. Does endometrial integrin expression in endometriosis patients predict enhanced in vitro fertilization cycle outcomes after prolonged GnRH agonist therapy? *Fertil. Steril* 2010, 93 : 646–51.
40. Garcia-Velasco JA, Nikas G, Remohi J, Pellicer JA, Simon C. Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles. *Fertil. Steril* 2001, 75 : 1231–3.
41. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remohi J, Pellicer A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum. Reprod. Update* 2002, 8 : 95-103
42. Alborzi S, Zarei A, Alborzi S, Alborzi M. Management of Ovarian Endometrioma. *Clin Obstetrics and Gynecol* 2006, 49, 3: 480–491.
43. Bagaria SJ, Rasalkar DD and Paunipagar BK. Imaging Tools for Endometriosis: Role of Ultrasound, MRI and Other Imaging Modalities in Diagnosis and Planning Intervention in : Chaudhury K and Chakravarty B. *Endometriosis–Basic Concepts and Current Research Trends*. Intech, Croatia 2012: 437-446.
44. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67, 5: 817-21
45. Himpunan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi. Konsensus Penanganan Endometriosis. HIFERI 2012.
46. Huang HY. Medical Treatment of Endometriosis. *Chang Gung Med J* 2008;31:431-40
47. Frontino G, Fedele L. Current Medical Treatment for Endometriosis. European Special Population. *Woman health Endometriosis* 2006 : 47-48.
48. American Society for Reproductive Medicine. Treatment of Pelvic Pain associated with Endometriosis: a committee opinion, The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2014; 101, 9:927-35–8
49. Carr B, Giudice L, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, Hass S, Fuldeore M, Chwalisz K. Elagolix, an oral GnRH antagonist for endometriosis-associated pain: a randomized controlled study. *J of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* 2013; 5(3): 105-115

50. Bedaiwy MA, Barker NM. Evidence based surgical management of endometriosis. Evidence Based Medicine Corner. *Middle East Fertility Society Journal* 2012, 17: 57-60
51. Hendarto H. Penanganan medis dan bedah pada endometriosis. Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya, 2007.
52. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Jacques Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012; 98: 564–71
53. Ashon Sa'adi. The role of Laparoscopic Uterine Nerve Ablation (LUNA) and Presacral Neurectomy (PSN) of pelvic pain management. *World Journal of Laparoscopic Surgery* 2008, 1, 3: 39-45.
54. Chiou-Chung Yuan. Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation and Chronic Pelvic Pain. *J Chin Med Assoc* 2006; 69, 3: 101-103
55. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and Infertility Epidemiology and Evidence-based Treatments. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2008, 1127: 92–100
56. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012, 39(4): 535–549
57. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon J, Ishihara O , Mansour R, Nygren K, Sullivan E dan Vanderpoel S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART Terminology. *Fertil Steril* 2009; 92:1520–4
58. Hendarto H. Inseminasi Intra Uteri, dalam: Samsulhadi, Hendy Hendarto. Aplikasi klinis Induksi Ovulasi dan Stimulasi Ovarium, Himpunan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi. Sagung Seto, 2009.
59. American Society for Reproductive Medicine. Assisted Reproductive Technologies, A Guide for Patients Revised 2011.



# INDEKS

## A

Ablasi, 60, 75  
Add-back, 55, 56  
Agonis GnRH, 53, 54  
American Society for Reproductive Medicine, 46, 47  
Androstenedion, 13-14  
Antagonis GnRH, 53-64  
Anti Mullerian Hormone, 89  
Apoptosis, 33, 50  
Aromatase Inhibitor, 56

## B

Bone marrow, 22, 23  
Blue-black powder burn, 41, 42

## C

CA-125, 45  
Cochrane, 54, 65

## D

Danazol, 53  
Deep Infiltrating Endometriosis, 4, 41  
Dienogest, 52  
Dismenore, 26  
Dispareuni, 26  
Down-regulation, 54  
Drainage, 63  
Duktus Wolf, 11  
Duktus Mulleri, 11  
Dyschezia, 26

## **E**

Eksisi, 60, 75  
Embrio, 34, 84  
Empiris, 57  
Endometrioma, 41, 43, 44, 62  
Endometriosis, 4, 6, 25  
Estradiol, 13  
Estron, 13  
Expectant, 72, 89

## **F**

Fertilisasi in vitro, 82  
Flare-up, 54  
Folikulogenesis, 32, 33  
FSH, 54

## **G**

Genetik, 21  
Growth Differentiation Factor-9, 32

## **H**

Hipoestrogen, 55  
Hipometilasi CpG island, 15, 16  
Hormon, 12  
Hot-flushes, 55  
Human chorionic gonadotropin, 83  
Human menopausal gonadotropin, 83

## **I**

Ibuprofen, 87  
ICAM-1, 19, 20  
Inflamasi, 5, 19  
Inseminasi Intra Uteri, 79, 80  
Integrin  $\alpha v \beta 3$ , 35

Interstitial cystitis, 25  
Intracytoplasmic Sperm Injection, 84  
Irritable bowel syndrome, 25

## **K**

Kistektomi, 60, 64  
Klomifen sitrat, 80

## **L**

Laparoskopi, 40  
Letrozole, 56  
Leuprolide asetat, 54  
LNG-IUS, 70  
LUNA, 66, 67

## **M**

Magnetic Resonance Imaging, 44  
Medroksi progesteron asetat, 52  
Matrix metalioproteinase, 52  
Medically Assisted Reproduction, 79  
Metaplasia, 11

## **N**

Nerve Growth Factor, 29  
NK sel, 19  
NSAID, 57

## **O**

Ovum pick-up, 83, 84

## **P**

Pentoxifylline, 73  
Pil kontrasepsi kombinasi, 51, 58  
Presacral Neurectomy, 66, 67  
Progestogen, 52

Pronuclei, 84  
Pseudo-menopause, 50  
Pseudo-pregnancy, 50

## **R**

RANTES, 17  
Reactive Oxygen Species, 33  
Resistensi progesteron, 14, 15

## **S**

Sampson, 9  
Segmental bowel resection, 65  
Self renewal, 23  
Sperma, 34  
Stem Cell, 23  
Stimulasi ovarium, 83, 85  
Subtle lesion, 41  
Superficial shaving, 65

## **T**

Teknologi Reproduksi Berbantu, 79  
TNF- $\alpha$ , 17, 30

## **U**

Unexplained infertility, 80

## **V**

Vascular Endothelial Growth Factor, 30

## **Z**

Zalir peritoneum, 17, 18

# Riwayat Hidup Penulis



## **Hendy Hendarto**

Lahir di Surabaya, 17 Agustus 1961. Mengawali pendidikan dasar di Surabaya, kemudian masuk pendidikan tinggi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tahun 1980 sampai lulus tahun 1987. Selanjutnya bekerja sebagai dokter umum di RSUD Ulin Banjarmasin selama 4 tahun, kemudian mengikuti pendidikan dokter spesialis Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga selama 4 tahun (1991-1995).

Setelah lulus bekerja sebagai dokter spesialis Obstetri Ginekologi di RSU Praya, Lombok Tengah, Nusa Tenggara Barat (1995-1997), kemudian kembali ke Surabaya bekerja sebagai tenaga pengajar di Dep/SMF Obsteri dan Ginekologi FK Unair/RSUD Dr Soetomo Surabaya. Pada tahun 2003 memperoleh gelar Konsultan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi dengan nilai terbaik dan pada tahun 2007 meraih gelar Doktor dengan predikat *cum laude* dan terbaik di Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Pendidikan tambahan yang diikuti antara lain operasi laparoskopi tingkat lanjut di *Centre for Advanced Reproductive Endosurgery (CARE)* Sydney Australia, penanganan infertilitas dan fertilisasi in vitro di Sydney Australia, *Radboud University Medical Centre* Nijmegen Belanda dan *Ghent University Hospital* Belgia.

Saat ini penulis bekerja dan memegang jabatan sebagai Ketua Dept/SMF Obstetri Ginekologi FK Unair, Ketua Tim Bayi Tabung dan Kepala Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr Soetomo Surabaya. Ketua Perkumpulan Menopause Indonesia serta Koordinator Pendidikan Konsultan/Subspesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi Kolegium Obstetri Ginekologi.